ÉTUDE

SUR

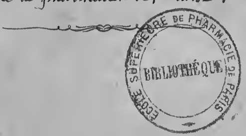
LES QUINQUINAS

PAR

Pierre-Paulin CARLES

LAURÉAT (PRIX) DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE DE BORDEAUX (1864)
INTERNE LAURÉAT (MENTION HONORABLE) DES HOPITAUX DE PARIS
LAURÉAT (MÉDAILLE D'OR) DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS
PRÉPARATEUR DES TRAVAUX CHIMIQUES A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE PARIS
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ D'ÉMULATION POUR LES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Thèse présentée et soutenue à l'École supérieure de Pharmacie de Paris le 28 août 1871 pour obtenir le titre de pharmacien de 1re classe.



PARIS.
TYPOGRAPHIE DE CH. MARÉCHAL
16, COUR DES PETITES-ÉCURIES.
Rue d'Enghien, 20)

1871.

ÉTUDE

SUR

LES QUINQUINAS



ÉTUDE

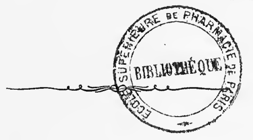
SUR

LES QUINQUINAS

PAR

Pierre-Paulin CARLES

LAURÉAT (PRIX) DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE DE BORDEAUX (1864)
INTERNE LAURÉAT (MENTION HONORABLE) DES HOPITAUX DE PARIS
LAURÉAT (MÉDAILLE D'OR) DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS
PRÉPARATEUR DES TRAVAUX CHIMIQUES A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE PARIS
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ CHIMIQUE DE PARIS
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ D'ÉMULATION POUR LES SCIENCES PHARMACEUTIQUES



PARIS.
TYPOGRAPHIE DE CH. MARÉCHAL
16, COUR DES PETITES-ÉCURIES.
(Rue d'Enghien, 20)

1871.

INTRODUCTION

Parmi les nombreux agents thérapeutiques qu'embrasse la matière médicale, on peut certainement compter les quinquinas au nombre des plus importants et, à part l'opium, nul autre n'a fourni aux investigations des pharmaciens-chimistes un plus vaste sujet. Aussi, avant de chercher sur cette question quelque observation inédite, avons-nous cru prudent de revoir les nombreux travaux de nos devanciers et répéter la plupart de leurs expériences. Nos résultats s'appliquent donc souvent à des faits admis aujourd'hui dans leur ensemble par la science ; mais, que nous avons revus, étudiés plus en détail ou envisagés sous un jour nouveau.

Depuis que Pelletier et Caventou ont séparé les alcaloïdes du quinquina et établi qu'ils constituaient, à eux seuls, la majeure partie de leur valeur thérapeutique, toute l'attention du monde médical s'est tournée de ce côté. La pharmacie et partant l'industrie, le commerce ont rejeté les diverses variétés d'écorces fébrifuges qui encombraient la matière médicale, et n'ont plus estimé les quinquinas que proportionnellement à la quantité d'alcaloïdes qu'ils contenaient. De là, sont nés les divers et nombreux procédés de dosage de ces produits. Nous avons essayé attentivement et comparativement la majeure partie d'entr'eux. Le peu de précision que la plupart possédaient nous a engagé, à notre tour, à en chercher un nouveau ; c'est à ce titre que nous le présentons, non pour avoir trouvé un dissolvant ou un mode opératoire inconnus, mais pour avoir assemblé, de

manière à en faire un procédé original, diverses opérations que d'autres pharmaciens-chimistes avaient déjà séparément employées, dans des recherches semblables ou non. Seuls, néanmoins, nous titrons facilement à l'état de sulfate cristallisé et pur le principal alcaloïde de l'écorce fébrifuge. Ce sera une des raisons qui, nous l'espérons, fera adopter notre méthode par les fabricants de sulfate de quinine.

Une fois convaincus de l'exactitude de notre procédé, nous l'avons employé pour étudier en détail certains sujets qui intéressent également la science, la pratique médico-pharmaceutique et l'industrie.

La proportion entre la richesse des diverses écorces en alcaloïdes est, depuis longtemps établie ; mais, ce que l'on a depuis reconnu, c'est que sous l'influence de causes multiples, cette proportion pouvait gravement varier sur l'écorce fraîche ou desséchée. Nous avons cherché à établir, dans ce dernier cas, dans quelle mesure la déperdition pouvait se manifester, soit par l'application d'agents mécaniques, comme ceux qui sont employés pour la pulvérisation; soit par l'influence d'agents physiques, tels que la chaleur, la lumière, l'humidité, etc.

Mais un intérêt plus direct pour notre art reposait sur l'étude des principales préparations galéniques du quinquina. Nous les avons revues une à une, à un point de vue général ; mais, nous nous sommes attachés surtout à bien déterminer la proportion de chacun des alcalis organiques que chaque médicament recélait. On verra, par suite, que si la quinine est vraiment l'agent fébrifuge et tonique, par excellence, de l'écorce des écorces (c'est la traduction du mot péruvien *kina-kina*), elle y est cependant associée à d'autres principes actifs dont le concours justifie bien la faveur maintenue à nos préparations ordinaires.

L'aspect des diverses écorces de quinquina que nous apporte le commerce est des plus variables et, pour une même espèce,

les rendements sont parfois des plus dissemblables. C'est entre autres raisons, que, suivant la culture, telle ou telle partie se sera plus ou moins développée ; que, dans la récolte, pour en faciliter la dessication, pour les parer ou pour se conformer souvent à un simple usage, on enlève, soit les couches externes, soit la partie intérieure. Il importait donc de savoir quel était le siége des alcaloïdes, et si on ne pouvait, par suite, porter remède à de pareilles différences. La question avait déjà été le sujet de nombreuses investigations, dont les résultats étaient contradictoires; nous les avons, à notre tour, répétés sur des échantillons très divers et, presque chaque fois, nous avons trouvé les alcalis organiques accumulés dans les couches extérieures.

Mais ne pourrait-on pas, à part l'écorce des cinchonas, qui ne constitue qu'une faible partie de l'arbre, employer, soit comme tonique ou fébrifuge, soit pour l'extraction de la quinine, les autres parties du vegétal ? La question revenait à savoir si les autres organes de l'arbre élaboraient aussi et conservaient en proportion avantageuse les alcalis organiques. Nous avons passé en revue chacun des organes principaux.

Enfin, l'acclimatation des quinquinas, dans l'Inde, la Réunion, l'Afrique spécialement, étant une question à l'ordre du jour, nous avons cru remarquer, qu'on négligeait sur ce point, de s'occuper des éléments que le végétal empruntait au sol; ce qui, cependant, permettrait de lui choisir un terrain plus propre à sa végétation, et des amendements plus appropriés. A cet effet, après avoir passé en revue les éléments immédiats qui constituaient les écorces de quinquina, nous avons fait l'étude complète de leurs cendres. Malheureusement, notre travail n'embrasse que les écorces de nos trois types; nous regrettons de ne pouvoir y joindre les analyses du bois du même végétal; ces analyses n'étant pas terminées, ce chapitre perd naturellement de sa valeur. Nous y apprenons toutefois

quels sont les principes minéraux de l'écorce qui font partie constituante de nos médicaments officinaux.

Notre étude se divise donc en six parties :

1° Étude des divers procédés de dosage des quinquinas et description de notre procédé ;

2° Mesure des modifications qu'éprouvent les écorces de quinquina et leurs alcaloïdes,sous l'influence de certains agents mécaniques, physiques et chimiques ;

3° Étude des principales préparations galéniques du quinquina ;

4° Répartition des alcalis organiques dans les diverses parties de l'arbre à quinquina ;

5° Répartition de ces alcaloïdes dans les écorces elles-mêmes ;

6° Analyse complète de l'écorce entière.

Nous le répétons, l'étude des quinquinas, quoique depuis fort longtemps à l'ordre du jour, est loin d'être terminée. Beaucoup de points restent encore, si non inconnus, du moins fort obscurs. Nous nous étions promis de donner à cette école un travail plus complet et plus digne surtout de nos devanciers qui ont su, par l'étude de la même question, élever si haut sa réputation. Devant la promesse que nous lui faisons de poursuivre ce sujet, nous comptons qu'elle voudra bien nous accorder toute son indulgence et nous conserver sa sympathie.

Nous ne saurions, dans cette occurence, trop remercier de leur bienveillance et des bons conseils qu'ils nous ont toujours prodigués, MM. les professeurs de cette école. Nous devons, sur ce point, une reconnaissance toute particulière à MM. Bussy, Personne, Jungfleish, Buignet, Bouïs, Planchon et Soubeyran.

ÉTUDE

SUR

LES QUINQUINAS

« Je n'enseigne pas, je raconte. »
(MONTAIGNE)

CHAPITRE 1er

§ I. Étude des divers procédés de dosage des quinquinas.

La consommation du quinquina allant toujours croissant, soit sous la forme d'écorce, soit sous celle de sulfate de quinine, il devient de plus en plus important de connaître sa richesse en alcaloïdes et surtout en quinine, qui, à elle seule, constitue presque exclusivement la valeur vénale de la plupart des espèces. Or, s'en rapporter, à ce sujet, aux caractères physiques et organoleptiques des écorces, serait s'exposer à de profondes erreurs, vu la multiplicité des variétés et le facies qu'elles adoptent avec le lieu qui les a vu croître (1), les divers procédés

(1) Les quinquinas importés dans les Indes s'y développent bien, mais la quinine qu'ils donnent est loin de valoir celle des quinquinas de l'Amérique du Sud. Les alcaloïdes qu'ils fournissent en grande proportion sont voisins de la quinine, ce qui peut faire espérer qu'ils constituent un excellent médicament (Gazette de Pinang, avril 1869).

Suivant l'exposition, un cinchona, bien qu'appartenant à une espèce habituellement riche en alcaloïdes, peut donner des écorces de richesse différente et ne contenant pas même du tout d'alcaloïdes (Soubeyran et Delond, Karsten, Santamaria, Riofrio).

de récolte, les agents atmosphériques (1). Ces caractères extérieurs ont été quelquefois si trompeurs (2), que telles écorces riches ont pu être confondues avec d'autres de très faible valeur (3), bien conservées ou dont l'aspect avait été rehaussé par des moyens frauduleux. L'analyse quantitative est devenue, sinon indispensable, du moins très utile pour nous renseigner à cet endroit. La droguerie, les fabricants de sulfate de quinine et les pharmaciens le comprennent si bien, que ce n'est plus que sur ses résultats qu'ils basent le taux de ces précieuses écorces.

Voyons donc quels sont les divers procédés de dosage qui ont tour à tour été mis en usage. Ils sont nombreux, mais nous ne nous arrêterons que sur ceux que l'expérience a maintenus. Nous en ferons deux sections : 1° Ceux qui dosent en bloc les alcaloïdes ; 2° Ceux qui ont surtout la quinine en vue. Ces derniers sont les plus importants, vu qu'aujourd'hui, le quinquina jaune est l'écorce officinale et la seule employée pour la fabrication du sulfate de quinine.

Dans son travail sur le tannin, Pelouze indiquait qu'il forme des précipités presque insolubles avec les alcalis organiques, alors connus ; Henry étudia de plus près la réaction et fonda sur elle un procédé quininométrique par volumes (4). Mais si, à la difficulté d'obtenir du tannin pur, et à la solubilité partielle des tannates, variable d'ailleurs avec l'état de dilution ou d'acidité de la liqueur, nous ajoutons que beaucoup d'autres

---

(1) Journal de Pharm. et de Chim., IVe série,, t. VII, p. 140, 208, et t. IX, p. 17.

(2) Soubeyran, Traité de Pharmacie, t. I, p. 721, — Guillermont, Journal de Pharm, et de Chim., IIIe série, t. XLIV, p. 118.

(3) On a rencontré dans le commerce des quinquinas très menus et de très chétive apparence qui ont pu fournir la proportion énorme de quinine équivalente à 40 grammes de sulfate par kilogramme (Dorvault-Officine).

(4) Journal de Pharm. et de Chim., juin 1834.

principes se combinent aussi au tannin ; on reconnaîtra que ce procédé de dosage n'était qu'approximatif. Nous en dirons autant d'un procédé donné par Guibourt et qui consistait à juger de la richesse des écorces fébrifuges, d'après l'abondance des précipités que déterminait dans leurs décoctés une solution de sulfate de soude. Le précipité formé de sulfate de chaux prenait naissance entre le sulfate de soude et le quinate de chaux des écorces. Guibourt avait saisi une certaine relation entre les proportions de quinate calcaire et d'alcaloïdes, et se trouvait en cela d'accord avec les pharmacologistes anglais qui dosent ainsi approximativement leurs quinquinas jaunes ; mais vu la solubilité partielle du sulfate calcaire, ils remplacent le sulfate de soude par l'oxalate d'ammoniaque. On ne saurait dire, malgré cela, que leur procédé est rigoureux. Le tableau comparatif que nous donnons page 80, sur la teneur des diverses écorces en chaux vient appuyer notre manière de voir.

On arrive à un meilleur résultat, au dire de Buchner (1), en faisant bouillir pendant une demi heure 30 grammes de quinquina avec 350 grammes d'eau et 2 grammes d'acide sulfurique. Le décocté saturé par l'ammoniaque ou le carbonate de soude, abandonne un précipité qui, lavé à l'eau froide, exprimé entre deux papiers et desséché, fournit rapidement un résultat approximatif. La solubilité des alcaloïdes, dans l'eau, et la présence de la matière colorante qui les souille (2), m'ont empêché d'adopter ce procédé comme rigoureux.

Wœhler (3) remplace l'acide sulfurique par l'acide chlorydrique. Le décocté est évaporé à siccité et repris par de nouvelle eau aiguisée par le même acide. Cette eau ne devrait, théori-

(1) Pelouze et Fremy, Chimie organique, t. I, p. 597.

(2) J'ai diminué cette cause d'erreur, en éliminant la matière colorante par saturations fractionnées.

(3) Pelouze et Fremy (loc. cit.).

quement, enlever que les alcalis, le rouge cinchonique étant devenu insoluble ; mais, une partie de celui-ci se redissout et accompagne les alcaloïdes dans leur précipitation ; l'évaporation à siccité est longue, et, sous l'influence prolongée de l'acide et de la chaleur, les alcaloïdes se transforment (1), ce dont on s'aperçoit rapidement en les transformant en sulfate. (Voir plus loin).

En 1851, M. Rabourdin indiqua le procédé suivant (2) : Epuisez par lixiviation à l'eau acidulée 20 grammes de quinquina, précipitez les alcaloïdes de la liqueur, au moyen d'un léger excès de potasse caustique, et séparez-les au moyen du chloroforme. Ce liquide, plus dense que l'eau, se dépose ; on le lave à l'eau et on l'évapore. Le résidu purifié, au besoin, constitue les alcaloïdes. Nous avons eu recours à ce procédé et l'avons trouvé avantageux ; nous devons dire, cependant, que rarement nous avons pu enlever tous les alcaloïdes avec une seule dose de chloroforme ; en outre, par l'agitation, au sein d'une liqueur très alcaline, ce liquide s'émulsionne et se dépose lentement ; enfin, sa séparation est minutieuse, et il retient toujours du rouge cinchonique. Or, si l'on veut séparer la matière colorante, son élimination par saturations fractionnées est délicate, et les filtrations amènent d'inévitables pertes. Les alcaloïdes, toutefois, ne paraissent pas altérés.

Nous citerons encore le procédé de M. Orillard (3) : 30 gr. de quinquina pulvérisé sont intimement mêlés à 20 gr. de chaux hydratée, et le mélange desséché et épuisé par 2 décilitres d'alcool à 86° bouillant. Un décilitre séparé par filtration est acidulé par l'acide sulfurique et évaporé à siccité. En reprenant par l'eau et filtrant, on obtient une solution des alcaloïdes

---

(1) Pasteur, Journal de Pharm. et de Chim., IIIe série, t. XXIV, p. 161.

(2) Même recueil, t. XIX, p. 11.

(3) Thèse, Ecole de Pharmacie de Paris, 1861.

qu'on précipite par le soude. Il ne reste qu'à les dessécher et à les peser.

La méthode de M. Sneider (1) ne diffère de la précédente que par un peu plus de complication dans les manipulations, qui amène toujours d'inévitables pertes. On mélange intimement 20 grammes de quinquina avec le quart de ce poids de chaux éteinte, et l'on introduit ce mélange dans dix fois son poids d'alcool à 90 centièmes bouillant. On filtre et l'on épuise le résidu par l'alcool. Après avoir distillé la solution alcoolique, acidulée d'acide acétique, on desséche le résidu au bain-marie ; on le redissout dans de l'eau acidulée d'acide acétique, on filtre, on concentre par évaporation et l'on précipite par la potasse. Le précipité lavé et desséché est redissous dans l'alcool bouillant, la solution alcoolique évaporée à sec et le nouveau résidu pesé. Celui-ci ne doit pas peser pour les quantités indiquées moins de 3/4 de grammes pour le quinquina rouge et moins de 1/2 pour le quinquina jaune.

M. Hager (2) a récemment indiqué de doser les alcaloïdes du quinquina à l'état de picrates. On prend, à cet effet, 10 gr. de poudre grossière de quinquina, on y ajoute 130 gr. d'eau et vingt gouttes de potasse de 1.3 de densité. On fait bouillir durant un quart d'heure, puis on ajoute 15 gr. d'acide sulfurique de 1.115; on fait de nouveau bouillir un quart d'heure. Dès que le liquide est refroidi,on verse le tout dans un verre et on y ajoute assez d'eau pour parfaire 100 gr. ; on filtre et on mêle à la liqueur 50 grammes d'un dissolution saturée à froid d'acide picrique. Au bout d'une demi-heure, on recueille le précipité sur un filtre taré, on le lave et on le desséche au bain-marie à 40 degrés. A l'état sec, ce précipité est formé d'un équivalent

(1) Oesterreich, Zeitschrift für Pharmacie, 1868, p. 357.

(2) Bulletin de la Société Chimique, 1870, p. 50, — et Journal de Pharm. et de Chim., 1871, p. 316.

d'alcaloïde et d'un équivalent d'acide picrique. Dix gr. de quinquina ainsi traités doivent donner au moins 0,824 de picrate d'alcaloïdes, correspondant à 0,35 de base composée de quinine, quinidine ou cinchonidine.

L'emploi de l'acide picrique pour le dosage des alcaloïdes n'est pas nouveau. En 1860, M. Guillermond l'avait déjà employé et avait reconnu son inexactitude. D'ailleurs, le procédé précédent ne nous semble avantageux sous aucun rapport. L'ébullition du quinquina avec la potasse d'abord altère les principes astringents et leur commuique une couleur très foncée et très tenace ; l'action prolongée de l'acide sulfurique altère rapidement à chaud les alcaloïdes ; l'acide picrique est souvent falsifié ou plutôt rarement pur et n'est pas encore un produit très répandu. En outre, on opère dans des liqueurs étendues qui retiennent encore des alcaloïdes en dissolution. Mais ce qui nous paraît plus grave, c'est que l'acide picrique précipite indistinctement tous les alcalis, si bien qu'on pourrait donner un excellent titre à une écorce fausse, erreur qu'il est très difficile de relever en examinant l'identité de l'alcaloïde précipité.

M. de Vry (1) titre ses quinquinas par la méthode suivante : Le quinquina pulvérisé et mêlé au 1/4 de son poids de chaux est épuisé, en plusieurs décoctions, par vingt fois environ son poids d'alcool à 85. La colature acidulée par l'acide acétique est évaporée au bain-marie et le résidu traité par l'eau, jusqu'à ce que celle-ci ne se trouble plus par l'addition d'un alcali. Cette liqueur filtrée contient les alcaloïdes, tandis que l'acide quinovique et les matières grasses et résineuses restent sur le filtre. En traitant ces dernières par un lait de chaux, on sépare l'acide quinovique. Le liquide aqueux concentré par l'évaporation au bain-marie est additionné d'un excès de chaux éteinte

(1) Pharmaceutical journal, 1867, — et Journal de Pharm. et de Chim., 1867, p. 120.

qui précipite les alcaloïdes. Le précipité jeté sur un petit filtre est lavé avec un peu d'eau froide; si l'opération est bien conduite, la quantité d'eau nécessaire pour séparer les matières colorantes est assez faible pour qu'on puisse négliger la perte d'alcaloïdes qu'occasionne leur solubilité dans l'eau de chaux. Le filtre lavé convenablement, est séché et bouilli à plusieurs reprises jusqu'à épuisement par de l'alcool à 82°. On filtre, et la solution alcoolique est évaporée dans une capsule tarée. L'excès de poids indique la proportion des alcaloïdes. Si, par exception, la quantité de matière résineuse était assez forte pour pouvoir être dosée, il faudrait déterminer son poids et le retrancher du poids total des alcaloïdes. La solution acétique de ceux-ci est versée dans un entonnoir à robinet, agitée avec un léger excès de soude caustique et une quantité d'éther égale à quinze fois le poids des alcaloïdes. On laisse en contact pendant six heures, et bien que la quinidine et la cinchonidine soient peu solubles dans l'éther, une assez forte proportion de celle-ci est dissoute après la première agitation et cristallise au bout de quelques heures. Le résidu de l'évaporation de la solution éthérée consiste en quinine avec des traces de cinchonine, de quinidine, de cinchonidine et dans certain cas d'un alcaloïde fusible non encore déterminé.

On dissout dans un peu d'acide acétique dilué, les alcaloïdes insolubles dans l'éther; la solution est additionnée de quelques gouttes d'une solution concentrée d'iodure de potassium; on agite, et s'il y a de la quinidine, elle se précipite sous forme d'un sable cristallin, à l'état d'iodhydrate; on en détermine le poids après dessication à 100°. Cent d'iodhydrate renferme 71,68 de quinidine. La cinchonine pure ou mélangée de cinchonidine est précipitée de la liqueur filtrée par la soude.

Nous reprochons à ce procédé de présenter quelques causes d'erreur inévitables. D'abord, quand on précipite les alcaloïdes par un excès de chaux une partie se redissout, c'est surtout

de la quinine; le lavage des alcaloïdes à l'eau en entraîne aussi une portion; enfin, la solution alcoolique lorsqu'on l'évapore pour la dernière fois est colorée, plus ou moins chargée de matières résineuses, comme le reconnaît l'auteur, si bien qu'on ne peut absolument compter sur l'exactitude de cette pesée. D'autre part, pour séparer la quinine du mélange des alcalis, cette méthode indique de les traiter par l'éther. Or, la quinine n'est pas le seul alcaloïde des quinquinas que ce véhicule dissout (voir p. 21) et d'ailleurs, de la quinidine et de la cinchonidine, voire même de la cinchonine restent dans la solution éthérée. Nous croyons que l'on éviterait toutes ces erreurs en faisant cristalliser le mélange primitif à l'état de sulfate.

Quant au résidu insoluble dans l'éther, l'auteur indique de le dissoudre dans l'acide acétique et de séparer la quinidine à l'état d'iodhydrate par une solution concentrée d'iodure de potassium. Nous avouons avoir été impuissants à effectuer ainsi cette séparation; comme du reste, la réaction suivante faite séparément avec chacun des alcaloïdes nous portait à le croire. Ces réactions, nous les avons opérées : 1° avec de la quinine purifiée par plusieurs cristallisations à l'état de bisulfate; 2° avec de la quinidine, en beaux cristaux s'effleurissant à l'air et purifiée par deux cristallisations dans le chloroforme; 3° avec du sulfate de cinchonine bien cristallisé. Or, dans la dissolution saline aqueuse et aussi neutre que possible de 10 centigr. de chacun de ces alcaloïdes, nous avons eu par l'addition de 10 gouttes de solution d'iodure de potassium concentrée : avec la quinine, un précipité rouge brique; avec la quinidine un précipité jaune orangé ; avec la cinchonine un précipité jaune. Ces précipités ne se forment qu'au bout d'un instant, la différence de nuances permet à peine de les distinguer. Nous n'avons pas été plus heureux avec l'acide iodhydrique (1). Si cet

---

(1) Journal de Pharmacie et de Chimie, 1857, p. 369.

acide est chargé d'iode, ce qui est le cas général, tous les alcaloïdes précipitent; s'il a été décoloré par l'hydrogène sulfuré, on n'a de précipité dans aucun cas en agissant avec des solutions étendues; si elles sont au contraire concentrées le sulfate de quinine se reprécipite en nature? ce qui n'arrive pas pour les autres solutions. — Enfin si on a décoloré l'acide iodhydrique par agitation avec du mercure et filtré, il précipite la quinine. quinidine et cinchonine.

Nous rapporterons aussi deux procédés basés sur la méthode des volumes :

M. Schoonbroodt, de Liége (1), se sert de la liqueur titrée suivante pour le dosage des alcaloïdes du quinquina :

Eau distillée.	72 centicub.	ce qui donne 100 centicub. de liqueur.
Bromure de potassium. . .	0 gr. 30 c.	
Acide sulfurique.	1 goutte. .	
Hypochlorite titré contenant son volume de chlore.. .	28 centicub.	

On obtient une liqueur rouge orangée qui peut être décolorée par 20 centigr. d'alcaloïdes mélangés dans les rapports où ils se trouvent dans le quinquina jaune.

On épuise alors 10 grammes de quinquina par trois décoctions avec de l'eau acidulée par 1/100 d'acide sulfurique. On décolore par le charbon animal et on étend la liqueur de façon à avoir 100^{cc}. On verse alors avec une burette graduée, cette liqueur décolorée dans 5 centim. cubes de la solution bromée, contenue dans un tube, jusqu'à ce qu'elle devienne incolore. En lisant alors le nombre de centicub, de liqueur versée, ou la quantité qui contient un centigramme d'alcaloïdes, il suffit de diviser 100 par ce nombre pour savoir combien de centigr. d'alcaloïdes sont contenus dans les 10 gr. d'écorce.

Ce procédé ne nous paraît à aucun point de vue avantageux.

(1) Bulletin de la Société chimique.

Nous ne l'avons rapporté que pour l'historique de la question.

M. Mayers (1) a indiqué un autre procédé volumétrique. On précipite la quinine et la cinchonine des écorces convenablement épuisées au moyen d'une liqueur titrée formée de :

Eau..	1,000
Bichlorure de mercure	13,546
Iodure de potassium	49,00

Un centimètre cube de cette liqueur précipite 0,0108 de quinine, 0,102 de cinchonine, 0,0120 de quinidine. On verse la liqueur titrée dans la solution d'alcaloïdes.

Cette liqueur précipite il est vrai les alcaloïdes, tous même indistinctement ce qui est un grave défaut au point de vue qui nous occupe. Mais il est en outre bien loin d'être exact, car la quantité de liqueur titrée absorbée, varie avec le degré d'acidité de la liqueur. De plus, la liqueur alors même qu'elle est formée par la dissolution d'alcaloïdes purs, est longue à s'éclaircir; à plus forte raison dans le cas présent ou l'on a affaire à des liqueurs extractives très chargées. Nous avons essayé cette méthode, pour des solutions pures d'alcaloïdes déjà titrées et les résultats que nous avons obtenus étaient très éloignés de la vérité.

Mais voyons quels sont les divers procédés tour à tour prônés pour le dosage spécial de la quinine. Nous en indiquerons trois principaux. Ce sont ceux de MM. Maitre, Glenard et Guillemond, Rabourdin.

Procédé Maitre (2). — Dix grammes de quinquina sont épuisés par deux décoctions successives durant deux heures, par l'eau acidulée d'acide chlorhydrique. Les deux décoctés obtenus par expression sont réunis, évaporés à moitié et traités par un léger excès de chaux éteinte. Le précipité recueilli, est desséché à

(1) Bulletin de la Société chimique.

(2) Pelouze et Fremy, Chimie générale, t. IV, p. 597.

100° et agité dans un flacon bien bouché avec de l'éther anhydre. Par évaporation spontanée, l'éther abandonne la quinine presque blanche.

Ce procédé est dit-on très suivi, pour les essais de quinquina; nous ne le trouvons pas cependant exempt de reproches. Sous l'influence de la décoction et surtout en présence des acides, les alcaloïdes s'altèrent (1). En second lieu, la quinine est assez soluble dans le chlorure de calcium. (Le fait est facile à vérifier, en agitant le liquide filtré avec du chloroforme. J'ai même pu par ce moyen constater, que toutes choses égales d'ailleurs, la proportion de quinine perdue était d'autant plus grande qu'on avait usé plus d'acide, c'est-à-dire qu'on formait ultérieurement plus de chlorure calcique.) — La dessication du précipité calcaire est longue et minutieuse et s'il a été bien desséché, l'éther réellement anhydre (2) n'enlève qu'une faible partie de la quinine, même après un contact de plusieurs heures; tandis qu'en le remplaçant par le chloroforme, l'alcool, l'éther aqueux ou alcoolisé nous la dissolvions cependant. Mais dans ces derniers cas, la quinine n'est pas encore pure, de la cinchonine s'y trouve mêlée dissoute sans doute par entraînement (Orillard). Enfin si l'on a affaire à un quinquina à aricine ou à paytine (3) ces alcaloïdes solubles dans l'éther se trouveront également dissous. Aussi ne saurait-on prudemment accepter un résultat ainsi acquis sans séparer la quinine à l'état de sulfate cristallisé.

MM. *Glénard* et *Guillermond* ont présenté en 1860, un procédé quininimétrique basé sur la méthode des volumes (4). Nous n'en

---

(1) Pasteur (loc. cit.). — Orillard (loc. cit.).

(2) M. Roger avait déjà fait remarquer la faible solubilité de la quinine dans l'éther pur (Journal de Pharm. et de Chim., IIIe série, t. XLI, p. 205).

(3) Ce quinquina ressemble assez à un calysaia aplati (Journal de Pharm. et de Chim., IVe série, t. XII, p. 389).

(4) Journal de Pharmacie et de Chimie, t. XXXVII, p. 5.

donnerons pas tous les détails ; nous rappellerons seulement que ces auteurs mêlent le quinquina pulvérisé et humecté, avec de la chaux, desséchent le mélange et le traitent par un volume donné d'éther pur. Au bout de peu de temps, on le récolte et on l'agite par fractions déterminées avec de l'eau acidulée titrée. Un dosage acidimétrique, indique par différence la quantité de quinine combinée à l'acide et partant le titre quininimétrique de l'écorce. Tout d'abord ces auteurs se servaient d'acide sulfurique et d'ammoniaque. Plus tard, ils ont remplacé l'acide sulfurique par une dissolution d'acide oxalique; et l'ammoniaque par la soude ou la potasse à l'alcool (1).

Cette méthode ne nous a pas paru plus avantageuse que la précédente : quoique simple en apparence, elle exige encore une certaine habitude des opérations chimiques, un appareil spécial, des liqueurs titrées. Nous lui reprocherons également de doser comme quinine une portion de la cinchonine et dans des cas spéciaux (moins rare qu'on ne croit), une partie de la quinidine ou de la cinchonidine, l'aricine ; erreur qu'on ne peut dans le cas actuel réparer, en séparant à l'état de sulfate cristallisé la quinine du mélange. Ces auteurs reconnaissent eux-mêmes (2) avoir failli être victimes d'un erreur de ce genre, en titrant à 60 p. 100 un quinquina que son aspect aurait dû faire tout d'abord rejeter, car ajoutent-ils, il se rapprochait par tous les caractères extérieurs des quinquinas de Cusco. Une moindre compétence de leur part, leur aurait donc laissé titrer de même un vrai Cusco qui ne contient que de l'aricine soluble dans l'éther.

En 1861, M. *Rabourdin* proposa un nouveau procédé quinini-

---

(1) Journal de Pharm. et de Chim., IIIe série, t. XLI, p. 40.

(2) Bouchardat, Matière médicale, 4e édition, p. 375.

métrique. Dix grammes de quinquina pulvérisé sont épuisés par déplacement à l'eau acidulée; une affusion de soude en léger excès, dissout les matières colorantes et résinoïdes, tandis que les alcaloïdes seuls impurs se précipitent. On les recueille sur un filtre d'où on les enlève au moyen d'eau acidulée afin de les blanchir par saturations fractionnées. La liqueur laissée légèrement acide contient les alcaloïdes. On les précipitera de nouveau par un excès d'ammoniaque, on les recueillera sur un nouveau papier et quand ils seront secs on les pésera.

L'exposé succint de cette méthode nous montre que s'il est facile en la suivant d'épuiser les quinquinas, on s'expose néanmoins à des pertes par ces filtrations successives, et l'état de dilution de la liqueur; pertes que n'empêche pas l'excès de soude comme on peut s'en assurer en agitant ces liqueurs avec du chloroforme. Il est néanmoins possible par ce moyen, d'obtenir des alcaloïdes peu colorés, mais on ne saurait avoir de la quinine pure sans la transformer en sulfate.

En résumé tous ces procédés ne permettent guère d'obtenir tous les alcaloïdes et surtout toute la quinine de nos écorces fébrifuges à l'état de pureté. La décoction entraîne toujours de la matière colorante et altère les principes actifs; la lixiviation donne des liqueurs étendues, qui dissolvent une partie du produit. Nous avons longtemps cherché à remédier à ces inconvénients, nous croyons y être arrivé par le procédé suivant.

§ II. Description d'un nouveau procédé quininimétrique.

Un échantillon moyen d'écorces est réduit en poudre demi-fine et passé au tamis de crin, nous en prélevons vingt grammes et les mêlons *intimement* dans un mortier avec 6 ou 8 grammes de chaux éteinte préalablement délayée dans 35 grammes d'eau. Ce mélange étendu sur une assiette est rapidement sec en été;

mais on arrive à un aussi bon résultat en hâtant la dessication à la chaleur du bain marie. Dès que la poudre a perdu toute humidité apparente, on écrase les grumeaux au pilon, on la tasse assez fortement dans une allonge de verre munie à la base d'une boule de charpie, et on y verse du chloroforme par affusions répétées. On bouche. Si l'on a bien opéré 150 grammes environ de chloroforme suffisent (1). Pour enlever celui qui adhère au marc, on le déplace par l'eau; et reçoit la colature dans une capsule (2). Lorsque tout le chloroforme est écoulé (on observe un temps d'arrêt avant l'arrivée de l'eau) on porte la capsule au bain-marie. Le résidu solide est composé des alcaloïdes, mêlés environ à leur poids de matières résinoïdes; on sépare les premiers en reprenant à plusieurs fois ce résidu par l'acide sulfurique au 1/10. (10 à 12^{cc} suffisent). Cette dissolution jetée sur un *très petit* filtre mouillé passe incolore; on la porte à l'ébullition (3), et au moyen d'une pipette on y ajoute à ce moment assez d'ammoniaque, d'abord concentrée, puis étendue, pour lui conserver une réaction *à peine acide.* Toute la quinine cristallise alors à l'état de sulfate (4) et après refroidissement forme un gâteau solide. Il ne reste plus qu'à l'égoutter sur

(1) On s'assurera, du reste, que l'écorce est épuisée, en recevant quelques gouttes de ce chloroforme dans une capsule et les faisant évaporer. Le résidu dissous dans de l'eau acidulée par l'acide sulfurique et additionné successivement d'eau chlorée et d'ammoniaque, renseignera sur ce point.

(2) Dans le cas où l'on aurait intérêt à recueillir ce chloroforme, on pourrait le recevoir dans un matras ou ballon, et distiller au bain-marie. Il faut éviter cependant d'évaporer à siccité, et verser dans une capsule l'extrait chloroformique encore liquide, car, lorsqu'il est sec, il est mieux de le malaxer au moyen d'un agitateur avec l'eau acidulée froide.

(3) On opérera plus sûrement en maintenant la capsule à 100° sur un bain-marie. Un des principaux reproches faits à notre procédé se trouve ainsi écarté.

(4) La facilité avec lequel cristallise ce sulfate et son aspect constituent un indice précieux pour établir déjà la valeur du quinquina qui le fournit.

un petit filtre double, sans plis, déplacer les eaux mères par quelques gouttes d'eau, l'exprimer, le sécher entre deux papiers et le peser (1). Les autres alcaloïdes restent dans les eaux mères, d'où on les séparera par précipitation : l'éther indiquera leur identité (2). — Par suite d'une trop grande acidité laissée aux liqueurs, il peut arriver qu'une portion de la quinine soit restée en dissolution. Dans ce cas, nous ajoutons à ces eaux mères de l'ammoniaque en léger excès, et retraitons comme cidessus les alcaloïdes ainsi précipités.

Ce procédé nous a toujours fourni les meilleurs résultats. Il est très rapide; simple, car on obtient du premier coup toute la quinine à l'état de sulfate blanc, et les alcaloïdes complètement incolores; enfin il est très rigoureux. Les chiffres suivants édifieront à cet endroit pour la dernière partie de l'opération du moins. Nous avons pris :

Sulfate de quinine pur.	0,60
Cinchonine	0,20
Acide sulfurique au 1/10	10 centi.

et sur cette dissolution bouillante avons versé :

Ammoniaque concentré.	Q. s.
Ammoniaque étendue.	Q. s.

pour arriver presque à la saturation.

Et nous avons obtenu :

Sulfate quinine.	0,59
Cinchonine.	0,22

---

(1) Il est préférable de le dessécher complètement à 100°, et, après l'avoir pesé en cet état, d'ajouter les 12 °/₀ d'eau qu'il a perdus dans cette opération. Il renferme alors 75 °/₀ de quinine.

(2) A ce sujet, nous ferons remarquer l'importance qu'il y a à ne pas se servir pour l'essai du sulfate de quinine d'éther du commerce, qui contient toujours de l'alcool, et qui dissout alors aussi la cinchonine. Cet éther doit être lavé et non desséché.

Et dans un autre essai :

Sulfate quinine. 0,50
Cinchonine. 0,25
Acide sulfurique au 1/10. . . . . 10^{cc}

Nous avons retrouvé :

Sulfate quinine. 0,52
Cinchonine. 0,17

Entre des mains mieux exercées que les nôtres il a fourni des résultats très satisfaisants (1).

Le tableau comparatif ci-dessous de nos expériences ne plaide pas moins en sa faveur.

Quinquina jaune A. poudre obtenue au tamis de crin. En opérant chaque fois sur 20 grammes, nous avons obtenu :

1° Avec le procédé Rabourdin modifié (1861) (voir page 22), sulfate de quinine cristallisé très coloré 23,00

2° Avec le procédé Maitre, sulfate cristallisé un peu jaune. 22,30

3° Avec notre méthode, sulfate cristallisé incolore. 26,55

Autre essai. Quiquina jaune B., belle apparence. Avec la même dose :

1° Procédé Rabourdin, sulfate quinine cristallisé très coloré. 29,50

2° Procédé Maitre, sulfate quinine cristallisé jaune . 26,75

3° Par notre procédé, sulfate cristallisé incolore. . . 31,25

Avec des quinquinas d'espèces différentes les résultats ont été semblables.

---

(1) M. Personne a bien voulu l'essayer pour deux espèces de quinquina qu'il avait à doser. Dans un cas, le rendement a été très voisin de celui qu'il avait obtenu par une autre méthode, dans un second, il a été supérieur. — Voir aussi le Journal de Pharm. et de Chim., 1871, p. 320, — et le rapport fait à la Société de Pharmacie de Paris (Journal de Pharm. et de Chim., 1870, p. 22.

Nous devons dire cependant que la séparation de la quinine à l'état de sulfate ne s'opère bien que lorsqu'elle est en proportion supérieure à la cinchonine; comme nous nous en sommes assurés synthétiquement. Ainsi, aux résultats donnés plus haut (page 25) et dans lesquels le sulfate de quinine est en quantité double de la cinchonine, nous avons opposé le suivant :

Sulfate de quinine	0,40
Cinchonine.	0,60
Acide au 1/10	10^{cc}

Qui nous a donné :

Sulfate de quinine. .	0,58 (mêlé de cinchonine).
Cinchonine.	0,48

Il est toutefois possible de parer à l'erreur, en faisant de nouveau cristalliser le sulfate de quinine impur ainsi obtenu. — On n'a pas à craindre, si l'excès d'acide est suffisamment saturé, de laisser du sulfate de quinine dans les eaux mères, car ce sulfate est complètement insoluble dans une dissolution de sulfate d'ammoniaque. Une expérience bien simple peut le prouver. On prend un peu de sulfate de quinine et on l'agite une minute dans un tube au 3/4 plein d'eau distillée, on filtre, et dans cette solution limpide on ajoute quelques cristaux de sulfate d'ammoniaque. Au bout de quelques instants le liquide est pris en masse; si on l'agite et qu'on le jette sur un filtre on recueille une nouvelle liqueur, où il n'existe que des traces de quinine. Tout le sulfate de quinine a cristallisé à l'état de pureté.

CHAPITRE II.

« . . . . . . Voir quelles modifications éprouvent, à la longue, certains médicaments végétaux ou animaux de la part de la chaleur ou de la lumière, de l'air sec ou humide, etc.., et dire si les produits qui résultent de l'altération de ces médicaments peuvent occasionner des accidents, dans les cas où ces médicaments seraient employés en médecine. »

(Lettre d'Orfila à M. le directeur de l'école spéciale de pharmacie de Paris.)

« La dessiccation apporte-t-elle quelques modifications dans la composition et par suite dans les propriétés de la plante fraiche. »

(Société de médecine du nord, 1853.)

ÉTUDE DES MODIFICATIONS QU'ÉPROUVENT LES ÉCORCES DE QUINQUINA ET LEURS ALCALOIDES SOUS L'INFLUENCE DE CERTAINS AGENTS PHYSIQUES, CHIMIQUES, MÉCANIQUES, &c.

On peut à ce sujet envisager deux cas généraux, suivant que l'écorce est encore vivante, ou qu'elle a été séchée.

Nous étudierons aussi les transformations que subissent les alcaloïdes dans l'écorce vivante elle-même, dans l'écorce sèche, telle qu'on la trouve dans le commerce, et séparés de ses écorces à l'état pur. Quant aux agents dont nous allons voir les effets successivement, ce sont : la chaleur, la lumière, l'humidité, les acides, les alcalis et parmi les agents mécaniques la pulvérisation.

§ I. Action de la lumière sur l'écorce vivante.

D'après les récits de nombreux voyageurs qui sont allés étudier les quinquinas dans les forêts de l'Amérique du Sud, ces ar-

bres croîtraient dans d'épaisses forêts entourées d'arbres d'essences très-diverses, dont la destruction serait le plus souvent nécessaire pour la récolte des quinquinas. « Ces arbres, dit M. Alexandre Cochet (1) qui a séjourné plusieurs années dans les provinces péruviennes, viennent bien sur les terrains élevés, particulièrement sur le flanc des ravins, et lorsqu'ils sont abrités du soleil par les arbres environnants. On remarque en effet que sur les individus isolés au milieu des éclaircies des forêts, l'écorce devient de plus en plus mince, et adhérente du côté où elle reçoit le plus de lumière. Dans les plaines découvertes, les quinquinas restent grêles, leur écorce mince est délaissée ». C'est en se basant sur de semblables observations que M. Gunghum avait disposé son système de culture des Cinchonas dans l'Inde. Il a du être abandonné à cause des mauvais résultats qu'il donnait. M. Wan Gorkom et M. Mac Ivor soutenus par l'opinion de savants aussi expérimentés que MM. Karsten, Howard, Weddell, Spruce, Cross, ont eu au contraire des essais de culture et d'acclimatation des cinchonas les plus fructueux, en préférant un terrain complétement découvert à un terrain fortement ombragé et ou pour mieux dire, la lumière arrive difficilement. Le développement extraordinairement rapide de leurs plantations, montre assurément avec netteté que ces arbres n'ont été plantés que dans de bonnes conditions : et que si ces conditions sont avantageuses dans l'état de nature elles ne sauraient l'être dans la culture. Dans le premier cas, la formation des alcaloïdes ne peut se produire que lorsque les cinchonas ont dépasé le sommet des arbres d'essence forestière, et ont vu épanouir leur tête en plein soleil; car, alors seulement, ils deviennent aptes à élaborer leurs sucs. Une lumière trop vive gêne cependant cette fonction comme l'a reconnu

(1) Observations rapportées par Payen dans le Journal de Chimie médicale, toxicologique et pharmaceutique, 1832, t. VIII.

M. Mac Ivor. C'est ce qui l'a conduit à recouvrir de mousse l'écorce tant du tronc que des branches des cinchonas vivants; ce qui d'ailleurs se fait naturellement sur les écorces qui nous viennent de l'Amérique du Sud, et qu'en Angleterre on considère comme d'autant plus actives qu'elles sont plus recouvertes de corps étrangers (1). Cette opinion n'est pas unanimement adoptée en France (2).

Le moussage des cinchonas présente d'ailleurs l'avantage de permettre le renouvellement rapide de l'écorce que l'on a enlevée comme on ferait pour le liège du chêne-liège, sans abattre l'arbre ni le faire mourir. De plus, le moussage détermine une augmentation de l'épaisseur et du poids de l'écorce et un accroissement de la teneur en alcaloïdes, tant dans l'écorce originaire que dans l'écorce renouvelée sous la mousse; comme l'ont établi à plusieurs reprises, les analyses de MM. Howard, Broughton et de Vry. Un autre fait signalé tant par M. Howard que par M. de Vry, mérite assurément d'être mentionné; c'est, que dans les écorces des cinchonas cultivés et grâce au moussage soustraits à l'action de la lumière, non seulement les alcaloïdes se trouvent à un plus grand état de pureté que dans les écorces provenant d'Amérique; mais en proportion beaucoup plus élevée. Ainsi une de ces écorces âgée de dix huit mois a fourni à M. Howard 50 p. 1000 d'alcaloïdes purs.

M. Mac Ivor explique ainsi le rôle de la lumière sur la formation des alcaloïdes dans l'écorce : La quinine et les autres alcaloïdes se produiraient d'abord dans les feuilles par l'action de l'air et de la lumière sur la sève et sur les sucs de la plante; en même temps que les feuilles accompliraient leurs fonctions habituelles d'élaborer la sève ou les sucs de la plante. Les alcaloïdes se trouveraient à l'état de combinaison intime avec les

(1) Companion to the botanical magazine, n° 8, p. 244.

(2) Mérat et De Lens, Dictionnaire de matière méd. et de thérap., t. v.

éléments de la sève tels que l'acide quinovique, etc., et sous cette forme seraient emportés par la sève descendante et déposés dans l'écorce, toutefois à un état très grand d'impureté dans le liber ou écorce interne : mais, à mesure que le liber se changerait en tissu cellulaire, la *quinine* alcaloïde qui supporterait le degré supérieur de transformation se produirait à l'état de pureté sous lequel il serait en outre facile à séparer des autres principes de l'écorce. L'infériorité de la qualité des alcaloïdes contenus dans le liber, paraîtrait être occasionnée par la rapidité avec laquelle la sève contenant de l'oxygène, dont elle doit la présence à sa récente exposition à l'air dans les feuilles, circule dans cette portion de l'écorce. Dans cette théorie, la quinine est la plus abondante dans le tissu cellulaire de l'écorce ou elle se dépose d'abord à l'état impur; mais par suite du ralentissement de la circulation de la sève qui a lieu horizontalement dans cette partie de l'écorce, les alcaloïdes y ont une tendance à passer à l'état de quinine. Toutefois il se manifeste aussi dans le tissu cellulaire une réaction en sens opposé, produite par l'action de la lumière et de l'air sur la surface de l'écorce; la quinine subit une oxydation. (ce qui est en opposition avec les observations microscopiques de M. Howard) et se combine avec la matière colorante et la résine, sans qu'il soit ultérieurement possible de les séparer, ou se transforme en matière colorante et en résine. Ajoutons que la réaction par suite de laquelle l'alcaloïde disparaît ainsi, ne serait pas proportionnelle au dépôt et à l'accumulation de l'alcaloïde dans l'écorce; elle serait quelque peu moindre, et c'est par cette raison que la quantité d'alcaloïdes s'accroîtrait dans la plante avec l'âge.

Puisque d'après cette théorie, ce sont les feuilles qui élaborent les alcaloïdes et l'écorce qui est leur dépôt; on comprend que si dans cet endroit, on les soustrait à toute altération produite par la lumière au moyen du moussage, l'accumulation de ces

alcaloïdes ira sans cesse croissant. D'après M. Mac Ivor on pourrait arriver à un rendement de 14 à 18 p. °/₀ de quinine, avec une écoree de cinchona à quinquina rouge soumise à un traitement de ce genre pendant un temps suffisant. Le moussage présente en outre l'avantage de permettre d'enlever indéfiniment de nouvelles couches d'écorces du tronc et des branches d'un même arbre, puisque cette écorce se renouvelle continuellement sous la mousse avec une grande rapidité.

Transformation qu'éprouvent les écorces pendant la dessiccation.

Action de la lumière. — Dans les premiers moments ou l'écorce des cinchonas vient d'être enlevée à l'arbre et se trouve en présence de la lumière du jour sinon de l'air, elle est à peine colorée (fait observé par les *cascarilleras* et rapporté par Pavon, MM. Karsten et Weddell) mais elle se colore graduellement à mesure qu'il s'écoule un temps de plus en plus long depuis sa séparation de l'arbre; cette coloration paraît être due à l'action de la lumière, si non de l'air, sur l'écorce et à la transformation de l'acide cinchotannique en rouge cinchonique qui se produit dans ce dernier cas. Elle en est plus variable et peut passer par les nuances les plus diverses suivant la durée d'exposition au soleil, ce qui a longtemps été une des causes de la confusion qui a régné sur l'histoire des quinquinas. La couleur rouge entr'autre, ne paraît nullement propre à une seule espèce mais semble dépendre de circonstances d'un ordre accidentel, telles par exemple que l'exposition, le sol, ou le mode de dessiccation (Martius, de Caldas, Weddell). Enfin suivant Ruiz, les colorations pourpre, rose et rouge sont communes à tous les quinquinas.

Action de la chaleur. — Si l'action de la lumière sinon de l'air est fâcheuse, celle de la chaleur et surtout d'une chaleur

intense ne l'est pas moins. Dans les deux cas, les principes constituants des cinchonas y compris leurs alcaloïdes, s'altèrent en se transformant en matières résineuses et colorantes qui forment la majeure partie de la quinoïdine du commerce. Cette quinoïdine, que l'on trouve comme résidu dans la fabrication du sulfate de quinine, est en effet un produit de l'altération des cinchonas; elle paraît avoir deux origines distinctes. Elle prend naissance dans le travail de la fabrication du sulfate de quinine, comme nous le démontrerons plus bas, et surtout dans les forêts du nouveau monde lorsque le bûcheron après avoir enlevé à l'arbre son écorce expose celle-ci au soleil ou à l'action du feu, souvent sans beaucoup de précaution pour la dessécher. On sait en effet que dans l'amérique du Sud, l'écorce récoltée est desséchée par l'exposition à l'action soit du soleil soit du feu. D'après M. Karsten, cette dessication durerait trois ou quatre semaines, et il est probable que par suite de cette chaleur humide (puisqu'on opère sur des écorces fraîches) les bases organiques doivent être altérées. Les espériences de M. Brougthon concluent dans ce sens. Ce savant chimiste a en effet constaté que l'écorce à l'état vert ou frais, présente des avantages qui y facilitent la recherche des alcaloïdes. Puisque la lumière et la chaleur changent si rapidement la valeur des écorces, on ne se saurait trop appuyer les savantes observations de MM. Léon Soubeyran et Delondre relativement au *raclâge* qu'on leur fait généralement subir maintenant. En enlevant ce périderme, non seulement en effet on dépouille l'écorce d'un écran naturel contre les agents extérieurs, mais on la prive d'une partie très active elle-même (v. page 74) et susceptible de fournir des caractères distinctifs plus faciles à saisir et plus difficiles en même temps à falsifier.

Nous avons voulu par nous-mêmes, voir dans quelle mesure, l'action combinée de la lumière et de la chaleur du soleil de nos climats pouvait altérer les principes de l'écorce des quin-

quinas. Un échantillon de poudre de quinquina jaune a été exposée dans un flacon bouché durant tout le cours du mois d'août aux rayons directs du soleil. Or, au bout de ce temps, en agissant par comparaison avec un autre échantillon normal, on pouvait remarquer que le premier avait bruni. Les liqueurs qu'il fournissait par macération dans l'eau étaient également plus foncées en couleur. Essayé enfin par notre méthode il a donné

		1er essai.	2e essai.
Poudre insolée	Sulfate de quinine (jaune) (1).	26 30	25 80
	Alcalis des eaux mères précipités et secs.	19 55	20 20
Tandis que la même poudre normale titrait	Sulf. de quinine crist.	30 10	30 85
	Alcalis des eaux mères précipités et secs. .	10 75	18 85

Ces expériences concluent du reste dans le même sens que celles de M. Van Gorkom qui a remarqué que les écorces desséchées à l'ombre donnent proportionnellement plus de sulfate de quinine que les mêmes desséchées au soleil, et qu'en outre elles ne donnent pas de quinoïdine (2).

Action des mêmes agents sur les alcaloïdes séparés. — Puisque les alcaloïdes sont altérés par la chaleur et la lumière quoique protégés dans les écorces, cette altération paraissait devoir être plus sensible sur les alcaloïdes eux-mêmes à l'état de pureté.

Un des premiers, M. Pasteur (2) a signalé l'action funeste de la lumière solaire sur les sels des alcaloïdes des quinquinas. En y exposant, en effet, durant quelques heures une dissolution éten-

(1) Ce sulfate cristallise plus difficilement que dans les autres essais, il se précipite une matière résinoïde (quinoïdine ?).

(2) Procès-verbaux de la Société impériale d'acclimatation, 1869.

(3) Recherches sur les alcaloïdes des quinquinas, Journal de Pharm. et de Chimie, 1863.

due ou concentrée de sel de quinine ou cinchonine, il avait vu ces dissolutions s'altérer et devenir très brunes. M. Pasteur a rapproché ces altérations de celles qui se produisent sous l'influence d'une température élevée. Si les écorces de quinquina dès qu'elles sont récoltées étaient soustraites à l'action de la lumière et desséchées à l'obscurité dans une étuve par exemple, on aurait certainement un rendement plus considérable en alcalis organiques, en même temps que leur extraction serait plus facile.

M. Brougthon voulant éviter dans de semblables essais le concours de l'air qui pouvait aussi avoir sa part d'action destructice a enfermé les alcaloïdes ou leurs solutions incolores dans des tubes scellés qu'on avait vidés d'air et exposés à la lumière. Au bout de trois jours, ils étaient tous colorés, tandis que de semblables échantillons s'étaient conservés intacts dans l'obscurité. Le tube de la quinine après quinze jours d'exposition aux rayons solaires contenait une grande quantité de matière brune résineuse et le sulfate refusait de cristalliser.

Action de l'air sur les écorces.—L'expérience précédente prouve que les alcaloïdes peuvent s'altérer sous l'influence de la chaleur et de la lumière indépendamment de celle de l'air. L'action malfaisante de cet agent a néanmoins été invoquée aussi par M. Mac Ivor pour expliquer le plus fort rendement qu'il obtient en soumettant les écorces au moussage; car dans l'écorce nue dit-il, l'air viendrait oxyder la quinine et la transformer en matière colorante et résine. On ne saurait nier toutefois que laissées à l'air, même dans l'obscurité, les écorces fraîches ne se colorent de plus en plus, par suite de la transformation de l'acide cinchotannique en rouge cinchonique dont la présence, d'après M. Howard, serait caractéristique des vrais cinchonas. Cette transformation est beaucoup plus sensible encore dans les feuilles, lorsqu'une cause naturelle a arrêté la sécrétion de la

cire qui se fait continuellement à leur surface ; ou qu'au moyen de chloroforme, de l'éther, et de l'acool on dissout cette matière, alors la feuille, si elle est mûre, prend rapidement une couleur marron.

Quant aux alcaloïdes ou à leurs sels neutres, ils sont peu sensibles à l'action de l'air, pourvu qu'ils soient soustraits en même temps à la lumière et à l'humidité.

§ II. Action des agents chimiques.

Action de l'eau. — Les agents chimiques, surtout lorsque leur action se joint à celle des agents physiques, font subir aux principes de l'écorce et aux alcaloïdes purs eux-mêmes une action détériorante manifeste. Ainsi, tandis qu'une écorce de quinquina desséchée se conserve assez bien lorsqu'elle est gardée dans un endroit sec et obscur, elle se colore au contraire rapidement à l'humidité par suite de l'oxydation de l'acide cinchotannique, oxydation qui au bout d'un temps plus ou moins long atteint les alcaloïdes eux-mêmes, comme l'expérience suivante a pu nous en rendre témoins.

Nos résultats devant être plus sensibles avec la poudre fine, c'est elle que nous avons choisie. 300 grammes de poudre de quinquina jaune, pliés dans un simple papier ont été ainsi exposés pendant un mois dans un lieu obscur et humide. Au bout de ce temps, elle avait considérablement bruni, absorbé 3 0/0 d'eau et ne *coulait* plus comme le fait une poudre fine bien sèche. Traitée par l'eau, elle fournissait des liqueurs très-colorées qui d'avance trahissaient l'action subie par l'écorce. Enfin les alcaloïdes que nous en avons retirés étaient jaunes et cristallisaient plus difficilement qu'à l'état normal.

D'après Ruiz, le quinquina perd rapidement à l'humidité un principe fugace très-fébrifuge. Toutes ces considérations doivent

engager les pharmaciens, les fabricants de sulfate de quinine à conserver leurs écorces dans des lieux très-secs. Notre observation serait plus juste encore si nous l'adressions à ceux qui nous l'apportent par navire du Nouveau-Monde.

Action des acides. — A froid, l'altération que font subir les acides aux différents principes de l'écorce est très-lente, on sait au contraire avec quelle rapidité elle marche à chaud. M. Pasteur et depuis bon nombre d'autres chimistes, ont à cet égard fixé les fabricants de sulfate de quinine sur la valeur du mode d'épuisement au moyen de décoctions à l'eau acidulée. La forte proportion de quinoïdine que l'on obtenait par cette méthode est considérablement diminuée, si l'on évite par un autre expédient l'action prolongée et simultanée des acides et de la chaleur. Ces raisons nous permettent de croire qu'il serait impraticable, à part toute autre considération, de suivre le procédé d'extraction de la quinine, qui consistait à traiter les écorces par l'acide sulfurique concentré, lequel décomposait le ligneux sans atteindre, disait-on, les alcalis végétaux.

L'altération qu'entraînent les acides végétaux est infiniment moindre, soit à chaud, soit à froid; aussi croyons-nous que l'on doit avoir recours à eux dans la pratique journalière, lorsqu'on veut épuiser plus complétement que par l'eau pure un quinquina de ses produits fébrifuges. On y trouvera en outre l'avantage de les voir mieux supportés par l'estomac des malades. Notre remarque s'applique aussi aux sels des alcaloïdes ordinaires qu'on rend généralement solubles à l'aide d'un léger excès d'acide sulfurique. L'intervention d'un acide végétal a plus d'importance encore lorsqu'on veut administrer les alcaloïdes et surtout les sels de quinine, par les injections endermiques, anales. Un excès d'acide sulfurique rend dans ces cas l'opération intolérable. Malheureusement les solutions concentrées pour les injections sous-cutanées ainsi préparées ne peu-

vent longtemps se conserver sans altération. Les mycodermes les envahissent, elles se colorent... Pour étudier quel changement et dans quelle mesure elles l'éprouvent, nous avons fait deux dissolutions de sulfate de quinine :

A. — 5 grammes sont dissous à la faveur de q. s. exactement d'acide sulfurique, dans 200 grammes d'eau, et cette dissolution enfermée dans un flacon de 300 centilitres exactement bouché, est ainsi abandonnée pendant près d'un an afin que l'altération soit plus sensible.

B. — Dans cette deuxième expérience, l'acide sulfurique est remplacé par l'acide tartrique (c'est avec cet acide ou avec l'acide citrique qu'on doit dissoudre les alcaloïdes pour les injections endermiques) et la nouvelle dissolution en tout autre point semblable à la précédente, est également abandonnée pendant le même temps.

Or, au bout de peu de jours, les myceliums naissent et grandissent pendant plusieurs mois. Au bout du terme fixé les deux dissolutions devenues légèrement jaunes sont séparément examinées.

40 grammes de la solution A sont sursaturées par la soude et épuisées avec le chloroforme. Après lavage, ce dissolvant abandonne 0,720 de quinine qui ont donné 0,920 de sulfate cristallisé. Mais comme ces 40 grammes de dissolution contenaient primitivement 1 gramme de sulfate de quinine, 0,08 ont disparu soit 8 0/0.

D'autre part, 40 grammes de solution B fournissent 0,705 de résidu chloroformique et 0,906 de sulfate soit 9,40 0/0 de perte.

Par suite de l'envahissement des mucedinées, la première dissolution a perdu environ 8 0/0 et la seconde 9 1/2, nombres peu d'accord avec ceux qu'avait trouvés antérieurement M. Bourdon (1). La différence de la solution B tient à la présence de

(1) Journal de Pharmacie et de Chimie, t. VII, p. 208.

l'acide tartrique produit lui-même altérable. Cette différence concordait du reste avec la présence d'une plus grande quantité de mycodermes et une coloration jaune plus foncé de la dissolution, ce qui dénotait une altération plus avancée. Mais il est un autre phénomène qui s'est opéré sous l'influence des mucedinées. Le sulfate de quinine primitif essayé par l'éther saturé de quinidine, s'est montré exempt de cette base organique, tandis que le même réactif accusait sa présence dans la dissolution altérée. Le mycoderme n'a donc pas seulement vécu aux dépens de l'alcaloïde, mais il semble (conjointement peut-être avec l'acide) l'avoir préalablement modifié, interverti comme le ferment vis-à-vis du sucre de canne.

Cette conversion de la quinine en quinidine, est moins intéressante au point de vue médical, car on a reconnu à ces deux bases une parité d'action fébrifuge. Mais ce qu'on ne saurait passer sous silence c'est la perte d'alcaloïdes qu'éprouvent ces dissolutions avec le temps. La perte est peu considérable dans les cas ci-dessus, mais lorsqu'il s'agit d'agents tels que les sels d'atropine, elle devient quelquefois telle au bout de peu de temps que ces dissolutions sont inertes. Nous croyons qu'elles acquerraient plus de stabilité en les additionnant d'alcoolats de crucifères, qui mieux que les essences diverses, s'opposent à l'envahissement des mucedinées. L'acide phénique et les phénols ne sauraient ici convenir parce que ce sont des coagulants et qu'en outre ils précipitent les dissolutions concentrées d'alcaloïdes.

Action des alcalis. — A froid l'altération que subissent les écorces de quinquina de la part des alcalis est déjà très manifeste. Cette action toutefois est indirecte, car elle consiste surtout en une absorption de l'oxygène de l'air. Pour la rendre très manifeste nous avons placé sous une cloche jaugeant environ 1 litre et reposant sur un bain de mercure, une soucoupe contenant 20 grammes

de poudre de quinquina arrosée de 30 grammes d'eau alcalinisée par la soude. Le lendemain le mercure, par absorption, s'était élevé dans la cloche au-dessus du niveau extérieur; l'air qu'elle contenait n'était plus comburant.

A chaud cette absorption est considérable et plus rapide encore. Cette oxydation n'atteindrait-elle pas alors par influence les alcaloïdes eux-mêmes? C'est ce dont nous croyons avoir été plusieurs fois témoins, lorsque pour des causes diverses, nous avons traité les quinquinas par de semblables liqueurs. Quoi qu'il en soit, ils ont alors une telle affinité pour la matière colorante qu'il est très-difficile de les en débarrasser complétement.

§ III. Action des agents mécaniques.

Pulvérisation. — La pulvérisation modifie-t-elle quelques-uns des principes de l'écorce? Depuis que le commerce venant en aide aux pharmaciens par des procédés perfectionnés de pulvérisation, leur livre des poudres d'une finesse extrême, on pouvait se demander si ces divers produits supérieurs par leurs propriétés physiques, n'avaient pas sous l'influence prolongée de l'agent mécanique subi quelque modification qui pût changer leurs propriétés médicinales. Nous avons à cet effet rassemblé deux échantillons moyens d'écorce de quinquina jaune. L'un d'eux a été réduit sans résidu en poudre demi-fine passée au tamis de crin, et l'autre réduit de même par le pilon *mécanique* en poudre impalpable. L'un et l'autre ont été épuisés de leurs alcaloïdes par notre méthode (1) et ont donné pour titre :

(1) Quand nous opérons sur des poudres trop fines, nous ajoutons au mélange 40 gr. environ de sable quartzeux.

1° La poudre demi-fine 31,25 par kilogr. de sulfate de quinine incolore;

2° La poudre impalpable 30,10 et 30,50, mais ces sulfates étaient plus colorés, et les alcalis des eaux-mères plus abondants.

Ces différences ne sont pas toutefois assez considérables pour affirmer qu'il y ait eu altération de l'alcaloïde.

Dans un deuxième cas, nous avons opéré sur les alcaloïdes purs et employé une méthode plus sensible pour découvrir l'altération qu'ils pouvaient subir sous l'influence de la pulvérisation; nous voulons parler de l'action qu'ils exercent sur la lumière polarisée.

Nous avons d'abord opéré avec la cinchonine. Un échantillon de cet alcaloïde cristallisé en dissolution alcoolique au 1/100 a donné pour la température de 20° et pour une longueur de 500mm.

$$\alpha j = +170 \qquad \alpha r = +144,3.$$

En examinant au contraire dans de semblables conditions une dissolution de cinchonine pulvérisée pendant 1/2 heure dans un mortier de porcelaine, nous avons eu :

$$\alpha j = +180 \qquad \alpha r = +160.$$

Nous ne nous expliquons pas cet accroissement de pouvoir rotatoire, à moins toutefois que notre cinchonine ne contint préalablement de la cinchonidine (levogyre) susceptible de se transformer par la chaleur de l'action mécanique en cinchonicine (dextrogyre). Le pouvoir rotatoire de cette dernière viendrait dans ce cas élever le chiffre obtenu.

La seconde expérience a été faite avec le sulfate de quinine.

A. — 100cc de dissolution alcoolique contenant 2 grammes de sulfate basique de quinine cristallisé donnaient pour la température de 20° et une longueur de 500mm.

$$\alpha j = \overline{129},6 \qquad \alpha r = \overline{120}.$$

B. — Tandis qu'une nouvelle dissolution faite avec 2 grammes du même sulfate trituré pendant 15 minutes donnait :

$$\alpha j = \overline{126} \qquad \alpha r = \overline{115}.$$

Quoique légère, cette diminution du pouvoir rotatoire démontrerait-elle que sous l'influence d'une trituration prolongée le sulfate de quinine s'intervertit et se transforme en sulfate de quinidine dextrogyre?

CHAPITRE III.

ÉTUDE DES PRINCIPALES PRÉPARATIONS GALÉNIQUES DU QUINQUINA.

Voyons d'abord laquelle de ces écorces est préférable comme base de ces diverses préparations. Est-ce le quinquina gris, le quinquina jaune? Parmi les quinquinas gris, on compte un nombre considérable de variétés d'une valeur douteuse; d'autre part ces espèces sont peu riches en alcaloïdes, surtout en quinine, mais elles sont très-aromatiques, astringentes et riches en matières extractives. Les quinquinas jaunes aussi constituent un nombre considérable de variétés de valeurs très-diverses; mais dans les bonnes écorces moins rares, les alcaloïdes et surtout la quinine y sont en forte proportion unies à une plus grande quantité de matières résineuses dont la valeur thérapeutique n'est pas contestée. Quand on voudra recourir à un agent antipériodique son concours sera certainement préférable, et comme tonique simple il n'est pas inférieur au quinquina gris. Le Codex nous semble donc avoir sagement décidé, lorsqu'il a conservé les préparations de quinquina gris malgré les

nombreux anathèmes lancés dans ces dernières années contre lui; mais choisi comme écorce officinale le quinquina jaune comme supérieur dans la généralité des cas. Ce dernier motif est la raison qui nous a spécialement fait étudier les préparations de quinquina jaune.

Poudre. — Elle doit être obtenue sans résidu après avoir séparé toutefois les lichens et les matières étrangères qui les souillent quelquefois. Cette poudre, surtout lorsqu'on veut atteindre une certaine finesse, est loin d'être identique à elle-même à toutes les époques de l'opération, comme il est du reste facile de l'établir au simple goût. On s'expliquera très-bien cette différence, si nous rappelons que les alcaloïdes ont surtout leur siége dans les parties cellulaires du périderme, qui sont les plus friables; si bien qu'à la fin le résidu devient insipide et n'est plus alors constitué que par les fibres de l'écorce. Le dosage des alcaloïdes et des matières extractives dans ces deux portions de la poudre est décisif. Ce dosage effectué sur des poudres de quinquina du commerce, de diverses finesses, nous a montré que les plus fines étaient généralement les plus riches en quinine et cinchonine; nous avons cru n'en voir la raison que dans la séparation des parties les plus tenues d'une même opération. C'est peut-être là une des causes qui fait rechercher la finesse impalpable de la poudre de quinquina. Sur ce point d'ailleurs, malheureusement, les poudres obtenues industriellement sont supérieures à celles que le pharmacien prépare dans son laboratoire. Mais il est à notre avis un point qui l'empêchera de recourir au produit commercial, c'est la fraude qu'on lui fait subir sur une grande échelle. Dans les cas où des circonstances majeures forceront le pharmacien de recourir à ces produits, nous l'engageons à doser les alcaloïdes et il se convaincra alors du fait que nous venons de relater.

Nous avons déjà démontré (page 41) qu'en soumettant aux

moyens mécaniques ordinaires les écorces de quinquina, leurs divers principes n'étaient pas sensiblement modifiés. On retrouve donc dans ces poudres, même impalpables, toutes les propriétés inhérentes aux écorces entières. Mais, comme elles sont rapidement altérées par l'intervention de l'humidité atmosphérique et que sous cette forme elles sont plus hygroscopiques, il sera bon de tenir ces poudres dans des lieux secs, ou mieux dans des vases exactement fermés et à l'abri de la lumière.

§ II. Produits par l'eau.

Macération. — Le macéré de quinquina, qu'il soit obtenu avec le quinquina gris ou le quinquina jaune, est peu énergique. Il contient dans le premier cas à peine des traces de quinine et de cinchonine, mais une bonne partie du quinate calcaire de la gomme, de l'acide quinotannique sont dissous. Dans le cas du quinquina jaune, on retrouve en plus de ces éléments une plus forte proportion des alcaloïdes. 25 grammes de ce dernier finement concassé et traité par 500 grammes d'eau distillée, ont donné 2 grammes 75 d'extrait sec, soit 11 0/0. En agitant cette liqueur suffisamment évaporée puis sursaturée par la soude avec le chloroforme, on obtient par l'évaporation de ce dernier un résidu qui fournit du sulfate de quinine cristallisé et de la cinchonine.

M. Guérin (1) emploie avec succès le macéré de quinquina coupé avec le vin, comme tonique et surtout pour enlever à ce liquide toute action irritante et ébriante. Cette propriété doit appartenir surtout au quinquina gris plus astringent et qui par son tannin modère en effet l'absorption de l'alcool du vin.

(1) Gazette médicale, Lyon, janvier, 1863.

Digestion. — Elle est rarement employée. C'est le mode cependant auquel les Anglais soumettent le quinquina pour faire la liqueur antinévralgique de Battley. Le digesté est évaporé jusqu'à consistance sirupeuse par une très-douce chaleur. Ainsi préparé, il se conserve bien ; on obtient néanmoins un résultat plus certain par l'addition de 1 0/0 d'éther. On le considère comme un puissant remède contre la névralgie.

Infusion. — C'est le mode auquel don Juan Lopez de Cannizares, le premier qui ait mentionné les propriétés fébrifuges du quinquina, soumettait ces écorces. Il fournit en effet une colature plus colorée et plus amère ; par le refroidissement elle reste limpide. Elle contient les mêmes principes que le maceratum, mais en plus grande proportion ; les alcalis organiques surtout sont dissous en plus forte quantité. Ainsi un quinquina jaune qui titrait 2,8 0/0 de sulfate de quinine en a cédé 0,88 et 0,176 de cinchonine à une seule infusion de 24 heures. On obtient un rendement plus élevé si on ajoute à l'eau une petite quantité d'acide citrique. Cette addition conviendrait fort bien dans le cas où l'on voudrait employer cette tisane comme fébrifuge, plutôt que comme tonique. On retrouve encore dans cette infusion, surtout après l'addition d'acide, presque tous les principes minéraux de l'écorce tels que le fer, le manganèse, les sels de potasse, d'ammoniaque, etc... (V. page 80.)

Décoction. — Par la décoction le quinquina se dépouille d'une plus forte proportion de ses principes fébrifuges, car la combinaison peu soluble du rouge cinchonique avec les alcalis passe dans les liqueurs. Dans une décoction obtenue par une ébullition d'une heure avec 25 grammes de quinquina jaune et 1,000 d'eau, nous avons eu 0,43 de sulfate de quinine et 0,11 de cinchonine, soit 1,72 et 0,44 0[0. Dans ce cas surtout, l'intervention d'un acide étranger est manifeste pour l'épuisement de

l'écorce; mais on ne doit opérer que dans des vases de verre ou de porcelaine. Ajouterons-nous que la proportion des alcaloïdes dissous nous a paru varier avec la quantité d'eau employée, le temps de l'ébullition. Tant que cette décoction est chaude, elle reste transparente. Elle se trouble au contraire par le refroidissement, car, à la température ordinaire, la combinaison de tannin et d'amidon est insoluble; mais on retrouve encore dans le dépôt de la résine ainsi qu'une petite quantité des alcaloïdes combinés sans doute au rouge cinchonique, car cette combinaison est beaucoup plus soluble à chaud qu'à froid. On aura donc un médicament plus actif, sinon plus agréable, en prenant cette décoction trouble. Pour remédier à cet inconvénient, Pelletier et Caventou (1) conseillent d'augmenter la masse du dissolvant, de filtrer froid et de faire évaporer, de manière à concentrer les liqueurs. On aurait ainsi, disent-ils, une décoction moins trouble, mais plus riche en alcalis organiques.

Dans ces différents cas, le tourteau est susceptible de fournir une quantité notable de sulfate de quinine : les 2[3 pour les infusés, le 1]3 pour les décoctés environ.

On a quelquefois intérêt à modérer si ce n'est à faire disparaître l'amertume de ces préparations. On y arrive assez bien par l'addition d'une infusion de café, ou mieux en les agitant avec une ou deux gouttes de chloroforme. Il réussit mieux que le sucre.

EXTRAITS AQUEUX. — Les extraits aqueux ne représentent pas exactement, sous un petit volume, les mêmes produits et dans les mêmes proportions que nous venons de le dire dans les expériences précédentes. Pour leur préparation on réitère à plusieurs fois l'action du même dissolvant; en outre, ces divers principes, tenus longtemps en contact à une température plus

---

(1) Journal de Pharmacie, 1821, p. 119.

ou moins élevée, réagissent les uns sur les autres, en même temps qu'un certain nombre, tels que les alcaloïdes, le tannin, subissent un commencement d'altération qui ne paraît pas cependant modifier sensiblement leur action thérapeutique.

Extrait par macération à froid. — On le connaît sous le nom de sel de Lagaraie. Il est formé de quinate calcaire, de gomme, de matières colorantes, de rouge cinchonique, de sels et d'une faible portion d'alcaloïdes, comme je m'en suis assuré, soit en opérant sur le macératum lui-même, soit sur l'extrait repris par l'eau acidulée. Fait avec le quinquina jaune, il est plus riche en alcalis. Il est peu usité.

Extrait par infusion. — Le quinquina concassé a été traité à deux reprises par l'eau bouillante, et l'infusé filtré et évaporé au bain marie. En opérant avec un quinquina jaune titrant 28,55 de sulfate de quinine et 6 de cinchonine, nous avons obtenu 9,20 p. 0[0 d'extrait sec. Délayé dans une petite quantité d'eau et mêlé avec du sable et de la chaux éteinte, puis séché, broyé et lessivé avec du chloroforme il nous a donné, en employant notre méthode, 5,36 de sulfate de quinine et 2 de cinchonine pour 100 d'extrait.

Extrait par décoction. — Pour le préparer on fait bouillir le quinquina concassé dans 6 parties d'eau durant un quart d'heure, on filtre puis on soumet le tourteau à une nouvelle décoction, on laisse déposer les liqueurs, on les décante et on les évapore en consistance d'extrait mou.

En opérant sur des écorces de calysaïa nous avons obtenu p. 0[0 17 grammes d'extrait qui, par la méthode précédente a donné p. 0[0 5,33 de sulfate de quinine, 1,44 de cinchonine. Comme M. Blondeau, nous trouvons dans ces deux extraits les alcaloïdes en proportion à peu près égale, mais dans ce der-

nier cas le rendement est bien supérieur en matière extractive. Son action thérapeutique est-elle réellement nulle?

Ces deux extraits sont obtenus le plus souvent en consistance pilulaire. Pour arriver à un chiffre de rendement plus certain, nous les avons complétement desséchés à 100°; mais, nous ne saurions, dans la pratique ordinaire, approuver cette méthode qui donne des produits beaucoup moins solubles. Comment peut-il se faire que dans ce passage de la consistance pilulaire à l'état sec les divers principes du quinquina éprouvent une modification si sensible? Soubeyran qui, le premier, fit cette remarque à propos de l'extrait de ratanhia la rapporte sans l'expliquer. Se ferait-il une transformation de certains principes comme dans le règne minéral pour le silice, l'alumine? Ne serait-ce pas plutôt une simple deshydratation de la matière gommeuse qui amène sa modification de l'état soluble à l'état insoluble? ou mieux encore, un dédoublement des acides cinchotannique et quinovique? (V. page 76.) Dans toute hypothèse, nous ferons remarquer qu'on évite cet inconvénient en ajoutant à ces extraits une petite portion de sucre ou de glycérine qui permet, en les desséchant complétement, de leur conserver la forme entièrement soluble dans l'eau. Or, le sucre et la glycérine sont de bons dissolvants des produits insolubles qui se forment dans l'évaporation des extraits.

Extrait mou de quinquina. — Sous ce nom on désigne une variété d'extraits que l'on prépare en reprenant par une quantité suffisante d'eau froide l'extrait hydroalcoolique, on filtre et on évapore. Si on lui conserve la consistance pilulaire on a l'extrait dit mou, et l'extrait sec au contraire si on dessèche sur des plaques de fer blanc le produit de sa redissolution dans l'eau froide. On emploie surtout la première variété qui est aujourd'hui l'extrait officinal. Il possède à un haut degré la saveur amère, astringente et aromatique du quinquina; mais il est

loin, pour le quinquina jaune du moins, de représenter toutes les parties actives de l'écorce (voir plus bas, page 53). La partie insoluble, si elle est insipide, n'est pas cependant inerte.

M. Lalieu (1) conseille de traiter d'abord le quinquina concassé par lixiviation à l'eau froide, puis par décoction de demi-heure, de réunir les deux liqueurs et d'évaporer au bain-marie. On obtiendrait ainsi un extrait homogène et très-soluble. Quand on traite le quinquina directement par décoction, il se sépare vers la fin des matières insolubles. Au dire de l'auteur, ce précipité tiendrait à ce que, à la température d'ébullition, les principes qui sont déjà solubles à froid et à chaud réagissent les uns sur les autres, ce qui n'aurait pas lieu, s'ils ont été isolément dissous, puis remis en présence à la température du bain-marie jugée insuffisante pour produire cette insolubilité.

On a dit aussi (2) qu'en traitant le quinquina par l'eau légèrement alcalinisée par le carbonate de soude on obtient un extrait en proportion bien plus considérable que par la méthode ordinaire. Malheureusement les alcaloïdes sont à peine dissous par l'eau alcaline, les tannins sont très-altérés, si bien qu'à la fin le produit obtenu peut bien être plus abondant, grâce à une proportion d'eau plus considérable qu'il retient; mais il ne saurait être aussi actif que l'extrait officinal, car il est loin de réunir toutes les parties actives de l'écorce.

Extrait du Pérou. — Enfin, comme autre variété d'extrait aqueux, nous parlerons de l'extrait du Pérou, que l'on prépare sur les lieux mêmes, par décoction des écorces et qu'on nous envoie enfermé dans de grandes calebasses. L'échantillon que nous avons examiné était ancien, très-dur, brun, mais trans-

(1) Union pharmaceutique.

(2) Union pharmaceutique, 1864.

lucide, amer, aromatique. L'eau froide en dissolvait 67,30, l'eau bouillante 76 p. 0[0. Le résidu était à peu près uniquement composé de tannin altéré insipide; la solution aqueuse, au contraire, était très-amère. J'en ai séparé 1,5 p. 0[0 d'alcaloïdes altérés. C'est moins que dans tous les extraits de nos laboratoires; mais ce qu'il possède en plus grande proportion que ces derniers, c'est une assez forte proportion de cuivre. Nous l'avons estimée à 0,08 p. 0[0. Cette seule considération doit le faire rejeter de la pratique médicale.

Sirop de quinquina. — On épuise le quinquina en poudre grossière par cinq fois son poids d'alcool à 30° centésimaux et on déplace par l'eau pour recueillir 500 grammes de solution. On distille pour recueillir l'alcool, on laisse refroidir et on filtre en recevant la liqueur sur le sucre concassé.

Ce sirop possède la saveur amère et aromatique du quinquina; il conserve indéfiniment sa transparence. Les produits solubles dans l'alcool à 30° sont, en effet, en grande partie solubles aussi dans l'eau sucrée, ce qui fait que malgré le départ de l'alcool, ils restent en dissolution dans ce dernier véhicule. On n'obtient pas le même résultat par la décoction, qui, nous l'avons vu, altère plusieurs principes solubles de l'écorce et les rend insolubles à froid, même dans l'eau sucrée. Ce dernier sirop est d'ailleurs toujours moins riche en parties solubles et en alcaloïdes. — Dans le cas où l'on se sert de quinquina jaune, on opère de même en diminuant cette poudre de moitié. Le Codex prescrit pour son traitement de l'alcool à 30°. L'alcool à 60° le dépouillerait mieux de ses principes actifs et le sirop n'y gagnerait qu'en qualité.

Il est une autre variété de sirop de quinquina dit sirop au vin, que l'on prépare en faisant dissoudre une partie d'extrait mou dans 20 parties de vin généreux, et en ajoutant 30 parties

de sucre. Une cuillerée de 25 grammes renferme 0,50 d'extrait. D'après Pelletier et Caventou (1), il est incomparablement supérieur à celui qui est fait avec les décoctions des écorces. Si on établit le parallèle avec le sirop à l'eau précédent, on trouve qu'il contient autant de principes solubles que lui, et en moins l'action tonique que le vin lui communique à son tour.

Sirop de quinquina ferrugineux. — On a aussi essayé de rendre le quinquina plus tonique en y associant le fer. Malgré l'incompatibilité du tannin et du fer, on a pu y arriver en mélangeant du sirop de quinquina à l'eau, ou mieux au vin de Malaga, avec le citrate de fer ammoniacal. L'acide citrique ne s'oppose pas à la réaction du tannin sur le sel de fer, mais maintient en dissolution peu colorée les principes ferrico-tanniques qui se sont produits. Nous préférerions qu'on ajoutât au vin de Malaga lui-même une petite quantité d'acide citrique, lorsqu'on s'en sert comme dissolvant de l'extrait de quinquina, il dissoudrait mieux ainsi les principes actifs. Ce sirop est assez agréable à prendre et mériterait d'être plus usité.

§ III. Produits par l'alcool.

Ce sont : la teinture, les extraits alcooliques, l'extrait résineux, et, comme produits mixtes : le quinium, la quinine brute.

Teinture de quinquina. — On l'obtenait par la macération durant quinze jours, du quinquina dans quatre parties d'alcool à 56°. Le Codex de 1866 reconnaissant que par la lixiviation on épuisait plus complétement le quinquina de ses parties solubles et qu'on arrivait à des produits aussi constants dans leur com-

(1) Journal de Pharmacie, t. VII, p. 121.

position a adopté ce mode de traitement et conserve pour les trois espèces de quinquina l'alcool à 60°.

D'après Soubeyran le quinquina rouge est difficilement épuisé par cette dose d'alcool. Cinq parties seraient nécessaires. Pour notre part, nous avons constamment retrouvé dans le marc du quinquina jaune une certaine proportion d'alcaloïdes, comme l'indiquent les chiffres ci-après : 100 p. de quinquina jaune ont été lixiviés à la température de 8 degrés avec de l'alcool à 56° pour la température de 15°, jusqu'à parfaire 500 grammes de colature. Après filtration, cette teinture a donné 25,30 p. 0[0 d'extrait sec. Le dosage des alcaloïdes du tourteau a donné 0,69 de sulfate de quinine et 0,05 de cinchonine. En opérant au contraire avec le même alcool à la température de 23°, toutes choses égales d'ailleurs, nous obtenions 26,40 d'extrait sec, tandis qu'il restait sur le tourteau 0,36 de sulfate de quinine et 0,03 de cinchonine.

Ces résultats nous permettent de conclure d'abord, comme M. Buignet (1), qu'une élévation de température favorise l'épuisement des substances dans l'alcool; mais que la proportion de 5 p. 1 d'alcool est insuffisante pour épuiser complétement le quinquina jaune. Nous préférerions néanmoins n'élever que le degré de l'alcool; on conserverait ainsi plus d'uniformité dans la composition des teintures.

Extrait alcoolique. — Le même inconvénient n'existe pas pour l'extrait alcoolique, car en suivant la même manipulation, qui est du reste conseillée par le Codex, on arrive facilement à épuiser le quinquina gris ainsi que le quinquina jaune par des doses variables d'alcool à 60°. Bien plus, pour les écorces jaunes, il est préférable d'employer l'alcool faible, car on prive ainsi mieux le quinquina de toutes ses parties solubles. Le

(1) Journal de Pharm. et de Chim., IIIe série, t. XXXII, p. 160 et suiv.

Codex indique 6 parties d'alcool. Ces extraits représentent, sous un volume en moyenne cinq fois moindre, toutes les parties actives du quinquina. Comme toniques ou comme fébrifuges, ils nous paraissent bien préférables à la poudre d'écorce qui fatigue l'estomac par la grande quantité de matières inertes qu'elle contient. Le Codex prescrit pour les extraits aqueux de calysaïa et de succirubra, de reprendre par l'eau froide les extraits alcooliques. Nous croyons qu'une pareille manipulation, tout en condensant les alcaloïdes dans la partie soluble, change la valeur thérapeutique de ces extraits, car on en sépare ainsi la majeure partie de la matière résineuse, qui n'est pas inactive; en second lieu, cette matière résineuse retient à l'état de mélange, ou plutôt à l'état de combinaison, une notable portion des alcaloïdes, témoin l'expérience précédente : 100 grammes de poudre de quinquina jaune sont lessivées par l'alcool à 60°. Nous recueillons 26,40 d'extrait sec, que nous traitons à trois reprises par l'eau tiède, en ayant soin la dernière fois, de bien broyer à froid le résidu insoluble. Notre produit se divise ainsi en : 1° produit soluble, 8 grammes contenant 20 p. 0[0 d'alcaloïdes; 2° produit insoluble, 5gr 10, contenant 16 p. 0[0 d'alcaloïdes solubles dans l'eau acidulée et constitués en majeure partie par de la cinchonine.

Extrait résineux. — On obtient et on conserve, au contraire, la totalité de la résine dans cette préparation, que l'on obtient par la lixiviation du quinquina jaune avec l'alcool à 80°. Le résidu séparé par la distillation de l'alcool est mêlé avec 30 parties d'eau tiède, puis lavé à l'eau froide, pratique qui a l'inconvénient de séparer avec les acides aromatiques une partie de la quinine et de la cinchonine. La majeure part reste cependant dans le résidu. Cet extrait est hygrométrique; il était fort employé autrefois, mais on le prescrit encore avec succès dans quelques contrées du midi, soit comme excellent tonique, soit

comme fébrifuge. Seul ou associé au sulfate de quinine, à ce titre, il a paru plus actif que le poids de quinine qu'il renferme. soit qu'elle s'y trouve sous une forme plus accessible à l'estomac, soit qu'elle a dans chacun des principes auxquels elle est associée un adjuvant et qu'ils *se complètent l'un par l'autre par leurs effets utiles*, comme on l'a dit avant nous. Enfin, cet extrait semble bien répondre au désir de M. le professeur Bouchardat, lorsqu'il dit, en parlant des sels naturels de la quinine : «Voilà les sels que je voudrais voir substituer dans la pratique médicale à tous les autres sels de quinine. » (1)

Quinium. — Ce nouvel extrait de quinquina n'a été introduit dans la thérapeutique que depuis quelques années. On le prépare en lessivant jusqu'à épuisement, par l'alcool concentré, un mélange de une partie de chaux éteinte et de deux parties de quinquina pitayo, ou autres, dans lesquels le rapport de la quinine à la cinchonine est de 4 à 1. Le poids des deux sulfates d'alcaloïdes doit être le tiers de celui du quinquina.

Lorsqu'il est bien préparé, ce produit nous paraît avoir quelque valeur, mais nous ne saurions le placer au-dessus des extraits alcooliques ordinaires de quinquina jaune comme fébrifuge, tandis qu'il nous paraît inférieur comme tonique. Ces extraits représentent en effet toutes les parties solubles du quinquina et, comme nous le disions plus haut, les alcaloïdes dans leurs combinaisons naturelles, n'ayant subi qu'une légère modification. Il n'en est pas de même dans le quinium. Les acides du quinquina, les principes astringents, font en effet défaut, et cependant ils ne sont pas inertes. En second lieu, il reste aussi dans la chaux la majeure partie de la matière résineuse qui, au dire de Soubeyran, est un médicament actif, et ce ne sont guère que des matières grasses et cireuses qui sont en-

(1) Matière médicale, p, 376..

traînées; en outre, les alcaloïdes, quinine et cinchonine, s'y trouvant séparés de leurs acides naturels, peuvent passer indissous dans l'estomac faute de dissolvant acide suffisant. Enfin, le procédé donné pour régulariser les proportions d'alcaloïdes dans le quinium nous semble d'une difficile exécution. Nous dirons encore que nous avons essayé divers échantillons du quinium du commerce et que nous y avons trouvé assez exactement la quantité de quinine et de cinchonine qu'ils doivent contenir; mais, chaque fois, ces alcaloïdes nous ont paru très-altérés, si bien qu'il nous a été impossible de les faire cristalliser à l'état de sulfate, même après plusieurs purifications. Disons plus, c'est que ces alcaloïdes refusaient de donner franchement les réactions ordinaires. Nous ne pouvions mieux les comparer qu'à ces produits altérés que, sous le nom de quinoïdine, on trouve dans les fabriques de sulfate de quinine. Pour être justes, nous devons ajouter à ce propos que les alcaloïdes des extraits de quinquina ordinaires ne sont pas aussi exempts d'un commencement d'altération; on s'en aperçoit rapidement à la difficulté de faire cristalliser le sulfate de quinine qu'ils peuvent fournir, et à la petite quantité de matière gommeuse qui se sépare dans cette opération; mais aucun de ces derniers n'a jamais refusé de cristalliser en grande partie, et les alcaloïdes de répondre assez exactement aux réactions ordinaires.

En résumé, le quinium ne nous paraît devoir être placé, à tous points de vue, qu'après les extraits alcooliques et hydro-alcooliques du quinquina.

Quinine brute. — On peut la rapprocher du quinium. On la prépare en traitant par l'alcool, le précipité obtenu en ajoutant un excès de chaux à une décoction de quinquina jaune faite au moyen de l'acide chlorhydrique. Elle est formée par un mélange de quinine, cinchonine, matières grasses et colorantes, mais sa teneur en alcaloïdes peut être très-variable. C'est une des causes qui a fait effacer sa formule du Codex.

§ IV. Produits par le vin. (Vin de quinquina)

Quand on fait agir le vin sur le quinquina, on n'obtient qu'une seule préparation dite vin de quinquina; on se sert, à cet effet, du gris ou du jaune. Le premier donne un produit moins amer, plus astringent et plus aromatique. La plus grande amertume que communique le second au vin est due à la quinine qui n'existe guère dans l'autre. Le Codex prescrit l'emploi du quinquina jaune associé au vin rouge de Bordeaux. Quelques pharmacologistes, au contraire, au nombre desquels sont Guibourt, Delondre, Henry, recommandent les vins blancs. Deschamps (1) voudrait qu'on ne se servit que de vins d'Espagne, vu leur richesse constante en alcool et en sucre. Mais, ajoute-t-il, comme la plupart de ces vins sont artificiels, il serait préférable de recourir aux vins indigènes rouges ou mieux blancs, d'une composition plus uniforme et auxquels on donnerait les propriétés dissolvantes et conservatrices des vins d'Espagne, en les additionnant d'alcool jusqu'à concurrence de 14 p. 0/0, tandis qu'on ajouterait toujours 100 grammes de sucre par litre. M. Gay (2) critique cette méthode qui ne donne des vins uniformes qu'en apparence et qui modifie beaucoup trop profondément les vins peu spiritueux.

A. — Différences que peut présenter le vin de quinquina.

On sait quelle diversité de composition peut présenter chacun de ces vins, différence qui doit se retrouver dans le vin de quinquina. Pour apprécier les écarts qu'amènerait la prédominence de chacun de ces principes, sur la solubilité de ceux du quinquina et spécialement sur la proportion

(1) Journal de Pharm. et de Chim., 1851, t. xix.

(2) Journal de Pharm. et de Chim., 1851, t. xx, p. 50.

d'alcaloïdes dissous, nous avons suivi le même mode de préparation du vin, la macération, et nous avons étudié l'influence :

1° De l'acidité totale du vin ; 2° de la proportion de crême de tartre ; 3° de la proportion de sucre ; 4° de la proportion d'alcool ; 5° de la proportion de tannin.

Influence de l'acidité totale du vin. — A priori, elle devait modifier la proportion des alcaloïdes dissous, car elle augmentait la solubilité de leurs sels naturels. Cette acidité est, du reste, toujours plus forte dans le vin pur que dans le vin de quinquina, comme le prouvent les chiffres suivants, en rapportant l'acidité totale à l'acide tartrique :

1° Vin rouge pur add. de 60 grammes d'alcool à 60°.	5.95
Vin de quinquina avec ce même vin	5.78
Perte d'acide. . . .	0.17
2° Vin blanc pur addit. de 60 grammes d'alcool à 60°.	8.01
Vin de quinquina avec ce même vin	7.60
Perte d'acide. . . .	0.41

Mais pour rendre plus manifeste la présence d'un excès d'acides, nous avons préparé, en même temps, deux échantillons de vin de quinquina jaune, avec cette seule différence que l'un d'eux avait reçu 4 grammes d'acide tartrique. Dix jours après, le vin était filtré, évaporé aux deux tiers, sursaturé par la soude et agité avec du chloroforme :

1,000 gr. de vin pur ont donné 0.52 d'alcaloïdes en grande partie formés de quinine ;

1,000 gr. de vin *acidulé* ont donné 0.56 d'alcaloïdes, en grande partie, formés de quinine.

Si cette expérience montre l'influence d'un excès d'acidité,

le peu de différence entre les résultats indique cependant qu'elle est très faible (1).

Influence de la proportion de crême de tartre. — Malgré que l'acidité totale du vin ne soit pas due entièrement à l'acidité de l'acide tartrique et à la crême de tartre, il n'était peut-être pas inutile d'examiner si cette dernière n'avait pas d'influence sur la dissolution des alcalis organiques. Mais d'abord retrouve-t-on les mêmes quantités de bitartrate dans le vin pur et dans le vin de quinquina? Soubeyran (2) a déjà dit que dans la préparation du vin de quinquina gris, soit qu'on employât le vin rouge ou le vin blanc, elle disparaissait. Pour notre part, nous avons opéré, il est vrai, avec le quinquina jaune, et suivi, pour le dosage de la crême de tartre, la méthode si exacte de MM. Berthelot et Fleurieu (3); or, tandis que notre vin rouge pur additionné de 60 grammes d'alcool par litre contenait 1,553 d'acide tartrique total, correspondant à 2,069 de crême de tartre; le vin de quinquina, après dix jours de macération, contenait encore 1,240 d'acide tartrique correspondant à 1,654 de crême de tartre. La proportion de potasse avait à peine diminué.

Le peu de concordance entre les résultats de Soubeyran obtenus, il est vrai, avec le quinquina gris et les nôtres, peut s'expliquer par la différence des procédés de dosage de la crême de tartre. Soubeyran aura probablement dosé ce sel par calcination du résidu vineux,ou mieux encore par cristallisation. Or, pour le premier cas, nous avons déjà montré, dans un rapport fait à la Société de pharmacie, le peu de confiance que présente

---

(1) Tous les résultats que nous donnons ci-après sont d'autant plus exacts que le plus souvent nous dosions aussi les alcaloïdes restés dans le tourteau, ce qui nous servait de contrôle.

(2) Journal de Pharm. et de Chim., III[e] série, t. XIII, p. 342.

(3) Journal de Pharm. et de Chim., III[e] série, t. XLVI, p. 92.

ce procédé ; le second n'est, dans le cas actuel, guère plus sûr, car, nous venons de le dire, c'est surtout la proportion d'acide tartrique qui a diminué. La portion de cet acide libre s'est portée sur les sels de chaux du quinquina, tandis que la crême de tartre, devenue tartrate neutre, n'est plus susceptible d'être dosée par cristallisation.

Voyons, en tous cas, quel est le rôle de la crême de tartre sur la dissolution des alcaloïdes. La parallèle a été établi avec un vin rouge riche en bitartrate et un vin blanc très pauvre, au contraire. L'un et l'autre ont été titrés à 110 p. litre d'alcool.

Le vin rouge a dissous 0.52 d'alcaloïdes dont 0.38 de quin.

Le vin blanc — 0.50 — — 0.41 —

Le peu de différence entre les résultats n'est pas conforme à la disproportion de la crême de tartre dans les deux dissolvants.

Influence de l'alcool. — Les deux vins généreux que nous avons choisis sont : le vin blanc précédent titré à 110 p. litre d'alcool et un vin de Malaga titrant 164 p. 1,000. Dans les deux cas, nous avons même fait préalablement macérer le quinquina dans 60 grammes d'alcool à 60° ; or, après le temps voulu

le vin blanc avait dissous 0.50 d'alcaloïdes (quinine 0.41)
et le vin de Malaga — 0.54 — (quinine 0.43)

Influence du sucre. — Nous avions déjà disposé nos expériences pour examiner le rôle du sucre comme facilitant la dissolution des alcaloïdes, lorsqu'on proposa (1) de remplacer l'alcool dans lequel on faisait préalablement macérer le quinquina par 30 grammes de sirop simple. Cette modification, suivant son auteur, aurait permis d'enlever à l'écorce une plus forte portion d'alcaloïdes. Pour notre part, nous avions simplement ajouté

(1) Union pharmaceutique, juin 1870.

aux proportions du Codex, 50 grammes de sucre en pain par litre, tandis que

le vin pur dissolvait 0.52 d'alcaloïdes.
le vin sucré — 0.44 —

Rappelons, en outre, que nous avons vu le Malaga, vin sucré, puisqu'il contenait 170 grammes d'extrait sucré par litre, ne pas dissoudre une proportion d'alcaloïdes bien supérieure à celle d'un autre vin blanc sec et aussi alcoolique. Si le sucre rend le vin susceptible d'une plus longue conservation et modifie agréablement la saveur du médicament, il favorise aussi la solubilité des produits résineux, du quinate de chaux et encore des principes astringents, résultats avantageux; mais non celle des alcalis organiques du quinquina.

Influence du tannin. — Les vins blancs et les vins sucrés sont préférés aux vins rouges depuis que Henry a démontré que les sels de quinine et de cinchonine précipitent avec ces derniers en les décolorant. Cette propriété s'exalterait d'autant plus que le quinquina serait plus riche.

D'après Soubeyran, cette décoloration serait plutôt due à la fixation de la matière colorante sur la fibre végétale. Il ajoute cependant avoir trouvé de la cinchonine dans le dépôt qui se forme, quand on mêle de la teinture de quinquina gris avec du vin de Narbonne (1). Nous adopterions volontiers l'explication de Soubeyran; car, en effet, tout vin rouge perd de sa couleur

---

(1) Journal de Pharm. et de Chim., 1848, t. XIII, p. 343, et même recueil, 1825. — A ce propos, nous ferons remarquer toute la difficulté qu'il y a à caractériser les alcaloïdes, et spécialement la quinine, dans ce précipité en suivant la méthode de Henry, c'est-à-dire en le traitant par une solution acidulée de gélatine. Nous avons été plus heureux en délayant un pareil dépôt dans de l'eau alcaline et l'agitant avec du chloroforme. Ajoutons que ce dépôt, fort peu riche en alcaloïdes, contenait cependant plus de cinchonine que de quinine, tandis que nous nous étions servis de quinquina jaune.

lorsqu'on y met une plante en macération. Mais, dans le cas actuel, nous croyons que la matière résineuse joue le principal rôle. Si on verse, en effet, dans un vin rouge, une solution alcoolique résineuse quelconque, le dépôt qu'elle y détermine est très coloré. Elle agit par entraînement? comme l'albumine, la gélatine, qui servent à coller les vins.

Quant au tannin, par lui-même, et dans les proportions où il se trouve dans les vins rouges ordinaires, son rôle est fort peu nuisible au point de vue de la solubilité des alcaloïdes, comme l'indiquent les chiffres ci-après :

Vin rouge de Bordeaux très âpre en a dissous 0.52
Vin blanc également alcoolique 0.50

B. — Comparaison des divers modes de préparation du vin de quinquina.

Ce n'est pas seulement par la multiplicité des principes dont le vin est constitué que l'on peut obtenir des variations dans la proportion des alcaloïdes entraînés. La forme sous laquelle on met en contact ces alcalis avec le vin, ainsi que le mode particulier de préparation, pouvaient avoir une influence sur le résultat. C'est ce point que nous allons étudier.

Vin de quinquina par macération et lixiviation. — Le vin de quinquina, ainsi que les autres vins médicinaux, est préparé par macération, c'est le procédé classique ; mais, on a proposé aussi la lixiviation, le mélange du vin avec la teinture officinale, avec des extraits fluides *ad hoc*, avec l'extrait aqueux, l'extrait dit quinium.

Nous avons comparé ces divers modes :

En opérant avec le même vin rouge et la même proportion de quinquina humecté d'alcool,

nous avons obtenu { pour un litre de vin de quinquina par macération . . . . . 0.52 d'alcaloïdes ; pour un litre de vin de quinquina par lixiviation . . . . 0.48 d'alcaloïdes.

Si nous ajoutons que ce dernier mode de préparation du vin officinal est peu commode pour de grandes quantités, qu'il est difficile de déplacer par l'eau le vin resté dans le marc ; enfin, que le vin obtenu par lixiviation contient moins de produits solides que le vin fait par macération ; on ne saurait adopter avec avantage ce procédé.

Vin de quinquina avec la teinture officinale.— Ce mode présente le seul avantage de fournir extemporanément le vin de quinquina. Or, pour mélanger le vin avec les principes solubles de 30 grammes de quinquina jaune par litre, on doit y verser 150 gr. de teinture. On triple, environ, par ce moyen, la quantité d'alcool dont on use pour la macération préalable, et l'on néglige la proportion des alcalis organiques restés dans le tourteau (voir page 51) ; que le vin, il est vrai, serait inhabile à entraîner. Mais le quinate de chaux, peu soluble dans l'alcool et très soluble, au contraire, dans les liqueurs aqueuses, se dissout presqu'entièrement dans le vin par macération et fait, au contraire, en grande partie défaut dans celui qu'on obtient par mélange avec la teinture officinale. Enfin, la matière résineuse qui s'était dissoute en entier dans la teinture, se sépare de nouveau au contact du vin en le décolorant et entraînant, cette fois, une portion des alcaloïdes en excès.

Vin de quinquina avec les extraits fluides. — On a depuis longtemps prôné tant dans nos pays qu'en Angleterre, pour la préparation extemporanée du vin de quinquina, des extraits fluides qui contiennent, dit-on, sous un petit volume de liqueur

alcoolique, tous les principes actifs du quinquina. Nous avons tenu à nous en assurer.

A. — 30 grammes de l'un de ces extraits suffisent à ce titre, dit le prospectus, pour la préparation d'une bouteille de vin médicinal. Or, cet extrait ne contient ni quinate de chaux, ni matières résineuses, ni quinine ; nous en avons séparé à peine le centième de cinchonine. A peine amer, il paraissait préparé avec un quinquina gris, mais ne pouvait même pas remplacer cette dernière écorce, à plus forte raison le quinquina officinal.

B. — Un échantillon d'un autre extrait fluide se présente dans de meilleures conditions. En dissolution plus étendue, 60 grammes environ, il a une saveur astringente légèrement amère ; il paraît plus acide qu'un extrait ordinaire et se mêle au vin sans trouble apparent. Il m'a paru n'être qu'une dissolution hydro-alcoolique, d'un extrait alcoolique de quinquina gris repris par l'eau. La quantité d'extrait 9.45 p. 0[0, ou 5.67 par flacon nécessaire pour la préparation d'un litre de vin médicinal, et la proportion d'alcaloïdes (0.12) qu'il renferme, ne sauraient remplacer la totalité des principes que le vin enlève au quinquina par quinze jours de macération. (Voir plus haut).

Vin avec l'extrait aqueux. — On a proposé aussi de préparer extemporanément le vin médicinal en question en mélangeant au vin l'extrait aqueux préalablement dissous dans l'alcool étendu. Nous ne voyons à ce mode que l'inconvénient de faire dissoudre dans le vin un produit qui ne représente pas l'écorce elle-même, car, d'abord, les alcaloïdes y sont en moindre proportion que si l'on avait opéré par macération avec l'écorce et, qu'en outre, ces alcaloïdes et les principes tannants ont été modifiés sous l'influence prolongée de la chaleur.

Vin de quinium. — Enfin, plus récemment, on a proposé, pour

remplacer le vin de quinquina officinal, le vin de quinium qui, comme cette préparation elle-même, contiendrait tous les principes solubles de l'écorce (1). Nous avons également essayé cette préparation. La dissolution alcoolique de quinium, comme l'écorce de quinquina, décolore elle-même le vin par la séparation des matières ceréo-résineuses ; mais on ne retrouve que des traces d'alcaloïdes dans ce dépôt. Tandis que, en effet, les 4 gr. 50 de quinium employés selon la formule contenaient 1.75 d'alcaloïdes, nous en avons retiré du vin préparé avec le vin blanc 1.56. Mais le quinium contient de moins que le vin ordinaire : les quinates de chaux, les acides cinchotanniques qui manquent dans le quinium lui-même et, en outre, les alcaloïdes sont très altérés (voir page 53).

En résumé, nous croyons que le procédé classique de préparation du vin de quinquina, c'est-à-dire la macération continuée de dix à quinze jours est le préférable; et que comme dissolvant tout vin est également avantageux pourvu qu'il contienne 100 à 150 environ d'alcool par litre et qu'il ne soit pas trop chargé de tannin.

Dans tous les cas le quinquina n'est jamais épuisé de tous les alcaloïdes; il en retient plus d'un tiers qui est susceptible de donner de très beau sulfate de quinine. Ainsi 30 gram. de quinquina jaune après dix jours de macération dans du vin rouge ordinaire, nous fournissaient encore 0,37 de sulfate de quinine pur.

Vins de quinquina composés. — Tous les vins dons nous avons parlé ont uniquement pour base l'écorce de quinquina, mais, on a associé aussi à cette écorce fébrifuge comme adjuvants d'autres médicaments aromatiques, amers, tels que la casca-

---

(1) Journal de Pharm. et de Chim., IIIe série, t. XXXIII.

rille, la gentiane, l'écorce d'orange amère, le café qui masque la saveur amère des alcaloïdes.

On y a même introduit des éléments minéraux tels que les sels de fer. L'incompatibilité qui paraît d'abord exister entre les principes astringents du quinquina et ces sels paraît détruite par l'addition au mélange d'acide tartrique ou citrique. La coloration du vin surtout si l'on opère avec du vin sucré est à peine altérée et l'on obtient un médicament plus tonique que le vin de quinquina simple.—Le Codex fait ajouter le fer à l'état de citrate dans le vin de quinquina lui-même.

CHAPITRE IV.

Répartition des alcaloïdes dans les différentes parties des cinchonas.

Tout ce que nous avons dit dans les chapitres précédents se rapporte aux écorces du tronc ou des branches ou aux préparations dont elles forment la base. Mais ce n'est pas dans les cinchonas la seule partie qui contienne des principes toniques et fébrifuges et qui soit susceptible d'être traitée pour l'extraction de la quinine.

Racines. — Les écorces des racines sont aussi amères et « paraissent posséder jusqu'à un certain point les mêmes propriétés que les parties aériennes de la plante » (Weddell). Les indiens les préfèrent pour la guérison des fièvres parce qu'elles opèrent plus promptement (1). « Il serait intéressant de déterminer par

(1) Alexandre Cochet, Journal de Chimie médicale, 1832, t. VIII.

l'analyse chimique sur une quantité suffisante de l'écorce de la racine d'une des meilleures espèces, le rendement en quinine; et si les résultats confirment cette analogie de propriétés et par conséquent de composition, l'exploitation finirait peut-être par s'étendre aux racines : le surcroît de travail qui en résulterait se trouvant compensé par la rareté toujours croissante des arbres et l'augmentation progressive des distances auxquelles il faut aller les chercher et en transporter les produits (1). » Cette exploitation depuis quelques années se fait dans l'Amérique du Sud. Lorsque l'arbre a été abattu et qu'on a dépouillé de leur écorce le tronc et les branches, on arrache les racines pour mélanger les écorces aux premières.

Un des premiers Delondre (2) a analysé ces écorces au point de vue de leur teneur en alcaloïdes et les a trouvés dans une moindre proportion que dans l'écorce du tronc. Mais elles avaient été avariées et appartenaient d'ailleurs à des arbres âgés ce qui pouvait modifier les résultats généraux.

En 1867, M. Brougton ayant fait de semblables essais, trouva aussi une assez forte proportion d'alcaloïdes dans l'écorce des racines; mais comme ces écorces sont minces et dificiles à séparer, il trouvait que le rendement n'était pas suffisamment rémunérateur de la peine qu'on se donnait pour arriver à un semblable résultat.

A la même époque et depuis, M. de Vry a étudié la question de l'exploitation des racines de quinquina avec de grands détails. Des dosages comparatifs (3) de vingt échantillons de cinchonas différents, lui ont montré que dans la majorité des cas, le rendement en alcaloïdes était supérieur dans les écorces des racines que dans celles du tronc. Toutefois pour que cette

(1) Rapport Jussieu, Compte-rendu, 1849.

(2) Journal de Pharm. et de Chim., t. XXI, p. 505.

(3) Journal de Pharm. et de Chim., 1869, p. 23.

exploitation offre quelque profit, il est essentiel de n'opérer que sur des racines de deux ans qui ne présentent encore que des vaisseaux radiculaires exempts de bois. Le cinchona pahudiana donnerait sous ce rapport de grands avantages cultivé à la manière de la garance ; ce procédé a été déjà mis à exécution sur une grande échelle dans les Indes néerlandaises.

Un autre fait intéressant et d'ailleurs très important observé par M. de Vry c'est que comme les écorces soumises au moussage, les racines contiennent des alcaloides d'une extraction bien plus facile. On comprend en effet que dans le cas actuel elles sont complétement soustraites à l'action de la lumière et d'une chaleur trop vive par la terre.

Bois. — Cette partie des cinchonas paraît sinon dénuée, du moins très pauvre en alcaloïdes. La poudre est à peine amère. Nos recherches ont été faites à ce point de vue sur deux échantillons que nous devons à l'extrême obligeance de M. Jonh Eliot Howard :

1° Cinchona ovata : Tandis que les couches péridermiques fournissent 1, 17 p. 1000 d'alcaloïde, et les couches libériennes 0, 4 ; l'aubier était complétement privé d'alcalis organiques.

2° Cinchona succirubra : C'est à cette espèce qu'appartenaient les deux autres échantillons de bois. Les couches de la circonférence du tronc ont fourni 0, 7 pour 1000 d'alcaloïdes les couches internes à peine des traces.

Feuilles. — Celles que nous avons essayées ont été enlevées à des quinquinas calysaïa et succirubra du Mexique (1). Leur

(1) Nos recherches auraient plus d'intérêt, si elles se rapportaient aux différents organes d'un même arbre. Nous devrions encore en divers échantillons à l'extrême obligeance de MM. Soubeyran et Eliot Howard, si les affaires politiques n'avaient empêché ces envois d'arriver. Nous ferons plus tard leur examen comparatif.

longueur est d'environ 27 centim. sur 17 de large, leur couleur brune. Leurs pétioles et nervures ont été séparément traités du parenchyme. Ni l'un ni l'autre ne contenaient traces d'alcaloïdes mais étaient riches en sels ammoniacaux. Le parenchyme a fourni une proportion considérable de chlorophylle.

Les écorces des cinchonas, desquels elles ont été détachées quoiques très menues, contiennent cependant 11,20 p. 1000 d'alcaloïdes, quinine et cinchonine. Elles sont enroulées sur elles-mêmes d'une couleur fauve, d'une cassure nette et d'une saveur peu amère.

MM. Howard et de Vry, de leur côté, ont aussi essayé les feuilles et y ont constaté la présence d'une certaine quantité d'alcaloïdes en combinaison très intime avec la matière colorante verte; et il est indubitable qu'elles présentent une certaine valeur thérapeutique. Nos expériences démontrent toutefois que cette valeur relative est peu constante et a besoin d'être confirmée, tant au point de vue chimique qu'au point de vue thérapeutique par de nouvelles expériences.

Fleurs. — Les fleurs dit M. Weddell, présentent avec l'odeur la plus suave, un goût légèrement amer : mais cette amertume ne se communique pas à l'eau bouillante avec laquelle elles donnent un thé fort agréable.

Elles ne contiennent pas par conséquent d'alcaloïdes, les principes qui dans les cinchonas servent au contraire à leur fabrication disparaissent au moment de l'apparition des fleurs, car pendant l'anthèse les écorces sont moins riches en alcalis organiques.

Fruits. — Les fruits que nous avons eu à essayer appartenaient aux espèces micranta et augustifolia. Leur saveur était très-légère. Essayés par notre méthode nous les avons trouvé tout à fait exempts d'alcaloïdes. Nous ajouterons toutefois qu'ils

étaient de conservation très ancienne, ce qui est peut-être la cause de notre résultat négatif.

Les alcaloïdes se concentrent donc dans l'écorce. Nous allons voir en poussant plus loin nos investigations dans quelles couches elles se localisent.

CHAPITRE V.

Répartition des alcaloïdes dans les écorces de quinquina.

La structure anatomique des écorces de quinquina, est un des points qui ont le plus récemment attiré l'attention des quinologistes; on a cherché sur ce point et sur l'aspect de leur cassure un indice de leur richesse en alcaloïdes. Les caractères que présentent les diverses écorces de quinquina sont sur ce point si bien établis aujourd'hui, et se reproduisent si régulièrement que M. Weddell a pu rapporter toutes les écorces à trois types principaux (1). Ces faits paraissent actuellement bien établis; mais, ce qui l'est beaucoup moins dit M. Planchon (2) c'est le siége des alcaloïdes dans l'écorce. Sur ce point important deux opinions diamétralement opposées sont en présence :

A. — « Il est, dit M. Weddell (3), un fait bien acquis : c'est que le quinquina Calysaïa est l'écorce la plus riche en quinine, et l'expérience nous apprend que les écorces qui après le Caly-

---

(1) Weddell, Histoire naturelle des quinquinas, Paris, 1849.

(2) Mémoire sur les quinquinas, Paris, 1864, — et Drog. simple. Guib. revu par Planchon.

(3) Weddell, loc. cit. — et Comptes-rendus 1869, t. XXVIII, rapport de de Jussieu.

saïa en renferment davantage sont précisément celles dont le derme est réduit au seul liber par l'exfoliation successive des tuniques plus extérieures ou du moins par leur adjonction au périderme. D'autre part, on sait que les quinquinas gris, qui ne sont la plupart que les écorces jaunes des autres espèces contiennent une bien plus grande proportion de cinchonine que de quinine, ce qui se reproduit encore avec les écorces âgées qui ont conservé la tunique cellulaire qu'elles avaient dans leur jeune âge. » — D'où l'auteur conclut que la quinine a de préférence son siége dans le liber ou pour parler plus exactement dans le tissu cellulaire interposé aux fibres du liber.

Dans son mémoire sur les écorces officinales de la Nouvelle-Grenade, Karsten soutient la même opinion.

Wigand concluait aussi de ses observations que les alcaloïdes des écorces de quinquina se trouvaient dans les parois des cellules libériennes, parce que ces organes ont la propriété de fixer d'une manière remarquable la matière colorante de la solution de cochenille. Mais M. Muller (1) a fait remarquer que la paroi des cellules parenchymateuses possède la même propriété à un plus haut degré. D'ailleurs ces parois sont si épaisses que la cavité des cellules elles-mêmes, dit de Jussieu (2) est devenue presque nulle. Elle ne saurait donc pas contenir d'alcaloïdes.

D'autres raisons venaient encore militer en faveur de cette manière de voir : Quand on touche avec de l'acide nitrique les deux surfaces d'une écorce de strychnos, on sait bien que c'est dans la partie interne seule ou libérienne que cet acide surtout accuse la présence des alcaloïdes (3).

Les alcaloïdes vénéneux, morphine, narcotine, strychnine

---

(1) Revue bibliographique de la Société botanique de France, t. XIV, 1867, p. 27.

(2) Rapport, Comptes-rendus, loc. cit.

(3) Guib., Drog. simples, t. II, p. 515.

sont le produit des cellules corticales, dit Richard (1), ils se trouvent dans le liquide qu'elles renferment; jeunes, ces cellules contiennent des sacs nourriciers, plus tard seulement de l'air. Si l'analogie était complète avec les écorces de quinquina, on ne devrait trouver les alcaloïdes que dans les fibres les plus jeunes, c'est-à-dire dans la partie la plus interne.

B. Les assertions précédentes, si elles n'étaient pas de pures hypothèses, avaient cependant le tort de ne pas s'appuyer sur des expériences directes. Un des premiers, M. Howard (2), fit dans le but d'éclaircir la question des analyses de quinquina et tels furent les résultats qu'il put consigner :

Une écorce de *cinchona lancifolia* a été divisée en deux portions, l'une extérieure contenant la couche cellulaire et quelques fibres corticales; l'autre intérieure uniquement formée des couches du liber. L'analyse chimique des deux portions a donné p. 100 :

Pour la partie externe. .	Quinine.	1,18
	Cinchonine.	1,02
Pour la partie interne. .	Quinine	0,00
	Cinchonine.	0,93

En second lieu, une écorce de la même espèce, plus jeune, plus riche par conséquent en tissu cellulaire, a fourni :

Quinine.	1,07
Cinchonine	0,88

Les morceaux enroulés d'un quart de pouce en diamètre. .	Quinine.	1,00
	Cinchonine.	0,90
Ceux d'un demi-pouce avec liber très développé	Quinine.	0,71
	Cinchonine.	1,03

Les mêmes expériences faites avec le quinquina rouge, ont donné des résultats analogues, c'est-à-dire que les couches su-

(1) Eléments botaniques, 1864, p. 60.

(2) Microscopical observations, p. 4-5.

perficielles, non-seulement seraient le siége de la quinine, mais contiendraient encore la plus forte proportion des deux alcaloïdes.

M. Carl Muller a fait une autre expérience (1). Pour séparer les cellules parenchymateuses des fibres libériennes et opérer ensuite isolément sur chacune d'elles, il a d'abord divisé en tranches minces et verticales l'écorce à étudier, et placé ces tranches dans une bouteille avec des lames spirales de fil de fer et de grès. En secouant le tout, il arrivait à réduire le parenchyme en petits fragments et à en séparer les fibres libériennes sans cependant briser celles-ci. Il introduisait ensuite le sable et les fragments ainsi obtenus dans un appareil composé d'une cornue à deux tubulures, d'une allonge et d'un récipient à deux tubulures rempli d'eau. L'une des deux tubulures de la cornue, communiquait avec le soufflet d'une lampe d'émailleur. La cornue recevait le sable chargé des fragments de tissu végétal. La soufflerie une fois établie, les fragments du parenchyme et les fibres libériennes de poids différents étaient entraînées par le courant, dans les diverses parties de l'appareil, et en réitérant plusieurs fois l'opération, il parvint ainsi à les séparer. Il opérait sur l'écorce de cinchona calysaïa et arriva ainsi à reconnaître que le parenchyme renfermait 9,876 p. 100 de quinine, tandis que le liber n'en contenait que 2,462 p. 100.

Cette manière d'opérer permet-elle de séparer exactement les deux tissus et les obtenir purs des matières minérales auxquelles on les a mêlés, nous ne le pensons pas. Le rendement excessif annoncé par l'auteur semble appuyer cette manière de voir.

Nous avons cru bon de multiplier les analyses sur un grand nombre d'écorces, afin, sinon de décider, du moins d'appuyer nos conclusions sur des expériences plus générales.

(1) Revue bibliographique, loc. cit.

Nous avons traité des écorces d'espèces bien diverses : des quinquinas calysaïa et de la nouvelle grenade de texture opposées, des écorces rouge vif succirubra, des huanuco et loxa. La séparation des diverses couches a été effectuée au couteau ou à la râpe, suivant leur texture; et, suivant l'épaisseur de l'écorce, nous avons séparé les diverses couches en deux ou trois lots, afin de rendre les résultats plus saillants. Pour mieux établir leur exactitude, nous avons fait aussi simultanément le dosage de l'écorce entière. Quant à notre procédé de dosage, c'est celui que nous avons décrit au commencement de ce travail. La quinine a été dosée à l'état de sulfate cristallisé et desséché à 100°. On sait qu'il perd dans cette opération 12 p. 100 d'eau et qu'à l'état normal il renferme 75 p. 100 de quinine. La cinchonine et les autres alcaloïdes directement précipités des eaux-mères par l'ammoniaque ont été pesés après dessication à 100°; nous nous assurions toujours de leur identité.

Nous reconnaissons toute la difficulté qu'il y a à séparer avec exactitude, anatomiquement parlant, les couches du liber des couches du périderme. Aussi nos termes n'ont-ils rien d'absolu. Par périderme, nous comprenons les couches les plus externes dans l'écorce complète et par liber les plus internes; couches que nous avons séparées avec tout le soin qu'on peut y apporter à l'œil nu.

Tels sont les résultats que nous ont fourni nos analyses, nous les rapportons à 1,000.

Calysaïa (belles écorces).

	Ecorces entières	Couches péridermiques	Couches libériennes
Quinine.	20,40	23,40	13,20
Cinchonine	6,40	5,20	4,80

Calysaïa (écorces plus menues),

Quinine.	17,70	20,70	14,40
Cinchonine	4,80	4,40	3,60

Colombia (1) (périderme épais et parenchymateux).

	Ecorces entières	Couches péridermiq.	Couches intermédiair.	Couches libériennes
Quinine	8,10	24,60	11,10	6,60
Cinchonine. . . .	3,60	5,50	4,80	3,20

Nouvelle Grenade (très fibreux, liber abondant).

Quinine	2,01	3,90	traces	0,00
Cinchonine. . . .	11,20	7,60	8,40	8,00

Quinquina (rouge vif).

Quinine . . . . / Cinchonine. . . / Quinidine. . . . (2)	20,25	21,60	11,20	14,80

Autre *Quinquina rouge Succirubra* (Planchon).

Quinine (impure)..	10,60	19,60	12,00	6,40
Cinchonine. . . .	34,76	17,00	11,10	10,00
Total des alcalis (3)	45,40	36,60	23,20	16,40

Huanuco.

Quinine..	traces (4)	traces	»	0,00
Cinchonine et Cinchonidine. . . .	51,40	47,00	»	45,70

(1) Ce quinquina appartenait, d'après M. Planchon, à l'espèce *lancifolia*, espèce sous laquelle se rangeait celle qu'a analysée M. Howard (voir p. 71).

(2) Nous mettons cinchonine et quinidine, car lorsque nous traitions par l'éther les alcaloïdes restés dans les eaux mères, il se formait par l'évaporation de ce véhicule des cristaux blancs efflorescents à l'air (quinidine).

(3) Nous avons d'abord pesé en bloc tous les alcaloïdes, car la cinchonine est en forte proportion et il est difficile de séparer exactement la quinine pure à l'état de sulfate. On est obligé d'opérer préalablement la séparation au moyen de l'éther *bien lavé*. Or, ce véhicule, en même temps que la quinine et quelque peu de cinchonine, entraîne une matière résinoïde (quinoïdine?), qui sature l'acide sulfurique, gêne la cristallisation du sulfate, et reste dans les eaux-mères. Elle constitue environ le tiers des produits solubles dans l'éther. Elle précipite abondamment par le ferro-cyanure de potassium, et ne verditpas par le chlore et l'ammoniaque. Elle abonde surtout dans les couches les plus externes.

(4) Il nous a paru assez étrange de ne pas trouver de quinine dans cet

Loxa.

Quinine.	traces	traces	»	0
Cinchonine. . . .	2,20 (5)	1,40	»	traces (6)

Ce tableau synoptique nous montre que la quinine est en proportion beaucoup plus élevée dans les couches du périderme que dans les couches libériennes, et l'analyse des couches intermédiaires nous indique que cette proportion diminue presque régulièrement de l'extérieur à l'intérieur.

Le siége de la cinchonine ne nous paraît pas au contraire aussi bien établi. Si les expériences 1, 2, 3, 6, 7, 8, disent que comme la quinine elle s'accumule dans les parties externes de l'écorce, les expériences 4, 5, indiquent qu'il y a des exceptions en faveur des couches libériennes.

L'ensemble de ces résultats est d'accord avec les expériences de M. Howard.

CHAPITRE VI.

Analyse complète des écorces de quinquina.

§ Ier. — Dans leur mémoire sur les quinquinas, Pelletier et Caventou ont fait l'analyse immédiate des diverses espèces

---

échantillon de quinquina, alors que quelques auteurs l'indiquent comme en renfermant 5 ou 6 pour 1.000. L'erreur ne proviendrait-elle pas de ce qu'ils ont séparé les deux alcaloïdes par l'éther. Dans tous les cas, nous dirons que la cinchonine ici notée était en partie soluble dans l'éther *lavé* et n'offrait que très faiblement quelques réactions de la quinine. Riegel n'y a également trouvé que de la cinchonine (Journal de Pharm. et de Chim., t. XXI, p. 319, — et Mémoire de M. Planchon, p. 110).

(5) Voir résultats de M. Howard, Mémoire de M. Planchon, p. 107.

(6) Voir encore p. 37.

d'écorces, et à part des proportions différentes d'alcaloïdes, ont trouvé dans chacune des espèces des acides quinique, quinovique, cinchotannique, des matières colorantes rouges, jaunes, des résines, une matière grasse verte, de l'amidon, de la gomme, du ligneux, etc.

L'acide quinique, dont la découverte était due à Hoffmann, a depuis été retrouvé dans les myrtilles, le café.

C'est probablement à lui qu'est due l'odeur agréable que développe le quinquina lorsqu'on le brûle, car il se transforme par la distillation sèche en acide benzoïque, aldéhyde salycilique, benzine, etc...

L'acide quinovique existe aussi dans la plupart des espèces de quinquinas officinaux. Quand on le brûle, il donne une odeur d'encens qui en se mélangeant à la première est assez agréable.

Acide quinotannique ou cinchotannique soluble. — C'est un tannin qui diffère de celui de la noix de galle, en ce qu'il précipite les sels de fer en vert. Sous l'influence des alcalis il absorbe l'oxygène avec rapidité. Sous des influences très-diverses, il se transforme en rouge cinchonique et en sucre.

Il se trouve en plus grande abondance dans l'enveloppe cellulaire que dans la tunique fibreuse des écorces, fait dont il est facile de s'assurer sur l'écorce fraîche ou les couches extérieures au derme, présentent un bien plus haut degré de stypticité que les couches internes. (Weddell.) Nos expériences concluent dans le même sens. Lorsque nous abandonnions séparément sous une cloche reposant sur un bain de mercure les diverses couches de l'écorce des quinquinas, arrosées d'eau alcaline, l'absorption du mercure dans la cloche était bien supérieure pour les couches péridermiques en même temps que leur couleur devenait bien plus foncée.

Rouge cinchonique. — Ce n'est peut-être autre chose que le

résultat du dédoublement de l'acide cinchotannique. Il est insipide, presqu'insoluble dans l'eau, plus soluble dans l'alcool et surtout dans les alcalis. Les acides cependant favorisent sa dissolution dans l'eau.

Matière grasseverte. — On l'isole facilement en traitant le quinquina pulvérisé par l'éther ou le chloroforme ; on la retrouve aussi dans l'extrait alcoolique d'où elle se sépare à l'état très-impur par son mélange avec l'eau.

Une ***huile volatile particulière*** a depuis été séparée de l'écorce de quinquina par Fabroni et Tromsdorf au moyen de la distillation. Cette huile, plus légère que l'eau, est butyreuse et a l'odeur particulière de l'écorce (1).

Nous ajouterons un nouvel élément, le ***sucre,*** dont il est facile de constater la présence par les liqueurs cupriques. C'est à cause de sa présence dans les macérations qu'elles sont susceptibles de fermenter. Il doit sans doute son origine au dédoublement des acides quinovique et quinotannique.

Enfin, un autre élément, l'***ammoniaque***, avait d'abord été mentionné par Fourcroy (2). Il a depuis été retrouvé par Reichel, par M. Howard, dans les diverses parties du quinquina et par M. de Vry dans les feuilles et les jeunes tiges vertes.

Ce point mériterait d'être étudié avec plus de détails, car il fait entrevoir pour un avenir prochain la solution de la genèse des alcaloïdes. M. Howard estime qu'ils sont dus à la réaction de l'ammoniaque sur les glucosides. Or, l'acide quinotannique et la quinovine sont de cette nature. Malheureusement cette théorie ne s'étaye encore sur aucune base solide. M. de Vry a dosé l'acide quinovique dans divers quinquinas et n'a trouvé aucun rapport entre les proportions de cet acide et celles des alcaloïdes.

(1) Materia medica, Pereira.

(2) Annales de Pharm. et de Chim., t. XVI.

Pour notre part, nous avons cherché si ce rapport n'existait pas au contraire entre l'ammoniaque des écorces et les alcaloïdes. Nous avons opéré sur les trois types d'écorce pharmaceutique Huanuco, Succirubra et Calysaïa. La méthode que nous avons suivie est celle de M. Schlœsing, et pour que les résultats fussent plus saillants, nous avons suivi la même marche que dans l'étude du siége des alcaloïdes dans les différentes couches de l'écorce, c'est-à-dire que nous faisions trois ou quatre essais simultanément avec la même dose : une type avec l'écorce entière et les autres avec les couches séparées.

Nous avons obtenu pour 100 d'écorces :

	entières	couches externes	intermédiaires	internes
Huanuco	0,0480	0,0492	»	0,0280
Succirubra	traces	traces	traces	traces.
Calysaïa	0,016	0,012	0,012	0,016
Feuilles calysaïa	0,061	»	»	»

Ce tableau nous montre que les écorces les plus riches en alcaloïdes, sont les moins chargées de sels ammoniacaux. Le rapport entre les quantités de ces sels existants dans les couches externes et internes n'est lui-même pas constant. La seule conclusion que nous pourrions en tirer c'est que les organes les plus jeunes (et peut-être les plus chargés en tannin), sont ceux qui contiennent le plus d'ammoniaque, si avec M. Weddel nous considérons les quinquinas gris comme les jeunes branches des mêmes arbres à écorce jaune. Quoi qu'il en soit, les feuilles en renferment une proportion bien plus notable.

Ces expériences mériteraient-elles d'être répétées sur une plus large échelle?

§ II. *Analyse des cendres.* — Il est un autre point dans l'histoire des quinquinas que, d'après nos recherches du moins, on a tout à fait délaissé. Nous voulons parler de l'analyse de leurs cendres. Leur étude nous a cependant paru devoir présenter quel-

qu'intérêt : d'abord, parce que la plupart de ces principes minéraux passent en majeure partie dans les préparations à base de quinquina et y apportent certainement une action qui leur est propre, qui vient s'ajouter à celle des autres principes; d'autre part, on sait l'importance qu'a prise aujourd'hui la culture des cinchonas dans les colonies tant anglaises que françaises; or, l'on a bien étudié quelle influence pouvait avoir sur la croissance de ces végétaux la température, l'altitude, l'action de la lumière, etc..., mais on a négligé la nature du sol et des amendements à lui fournir. L'étude des cendres pourra sur ce point éclairer, ce nous semble, le colon, et l'amener à récolter de plus riches produits. C'est dans ce but que M. L. Soubeyran, qui s'est fortement occupé de l'étude de l'acclimatation des cinchonas, nous a engagés de poursuivre nos investigations.

Nous n'avons opéré que sur les trois espèces officinales d'écorces de cinchonas, le gris Huanuco, le jaune Calysaïa, le rouge Succirubra, mais comme de pareilles analyses ne peuvent avoir rien d'absolu, pour mieux saisir les différences que peut subir chaque principe et ne nous occuper que des proportions qu'il conserve dans le mélange, nous avons parallèlement traité deux échantillons de la même espèce. Nos résultats ont été obtenus chaque fois avec 4 à 6 grammes de cendres provenant de la combustion (1) de 3 à 400 grammes d'écorces; nous les rapportons ici en centièmes.

---

(1) Quand on brûle certaines espèces d'écorces de quinquina, et surtout de quinquina jaune, il se développe une odeur aromatique assez agréable et qu'on ne retrouve pas dans les espèces peu estimées. Elle est due à la décomposition des acides quiniques et quinoviques (voir p. 70), et nous a paru d'autant plus manifeste que le quinquina était plus riche en quinine, mieux vaudrait dire en quinate de quinine. On a essayé de la fixer sur les corps gras et de s'en servir comme parfum ; en cela nous trouvons que l'on a fort exagéré sa suavité

	Quinq. Huanuco		Quinq. Calysaïa		Quinq. Succirubra	
Cendres.......	1,831	1,885	1,350	1,361	1,402	1,741
Silice insoluble.	0,263	0,241	0,023	0,032	0,020	0,031
— soluble...	0,041	0,047	0,024	0,031	0,025	0,018
Alumine.......	0,061	0,050	0,030	0,020	0,062	0,052
Fer...........	0,061	0,042	0,065	0,049	0,053	0,070
Manganèse.....	0,048	0,034	0,027	0,032	0,042	0,025
Chaux.........	0,376	0,383	0.382	0,379	0,546	0,720
Magnésie......	0,034	0,026	0,016	0,031	0,021	0,018
Potasse........	0,429	0,540	0,340	0,252	0,215	0,298
Soude.........	0,081	0,069	0,041	0,052	0,048	0,034
Cuivre...... .	traces	traces	traces	traces	traces	traces
A. carbonique..	0,309	0,318	0,338	0,345	0,280	0,291
A. sulfurique ..	0,027	0,034	0,036	0,038	0,035	0,034
A. phosphorique	0,074	0,053	0,048	0,067	0,045	0,042
Chlore........	0,015	0,009	0,008	0,010	0,014	0,012

Si nous jetons un coup d'œil rapide sur ce tableau, nous ferons remarquer que le fer, le manganèse et la chaux, trois corps essentiellement reconstituants y sont en proportion notable. Nous rappellerons que ces divers principes se retrouvent tous dans les infusions, décoctions, extraits, vins, et que partant leur présence dans les quinquinas à côté des sels de quinine est loin d'être indifférente. Pour y retrouver le cuivre il est indispensable de brûler jusqu'à la dernière parcelle de charbon. Cette combustion a été faite dans la moufle d'un fourneau de coupelle au rouge sombre, ce qui permet d'éloigner l'idée qu'il provient des parcelles entraînées par un bec de Bunsen, mauvais pour de pareilles recherches. Les proportions de ce métal sont très minimes et l'on ne saurait craindre ses effets délétères. M. Sarzeaud estime que les quinquinas en contiennent 1/500 000. Nous n'avons dosé que celui qui se trouve dans l'extrait de Pérou (voir page 50). Quant aux extraits préparés dans nos pays, ils

en renferment quelquefois de telles quantités qu'on ne saurait affirmer qu'il vient des écorces. Nous en avons vu pour notre part un échantillon qui au bout de plusieurs heures avait rougi manifestement une spatule de fer qu'on avait laissée dans la solution. — On trouvera les chiffres que nous donnons pour le chlore très faibles, si on se rappelle que Fourcroy a dit que les écorces de quinquinas étaient riches en chlorures. Ce savant aura probablement essayé des écorces qui avaient souffert pendant la traversée. — On a souvent dit que les écorces les plus riches en quinine étaient généralement celles qui abondaient en sels calcaires. Le tableau comparatif ci-joint vient démontrer le contraire, car leur proportion est la même dans le huanuco et le calysaïa et supérieure dans le succirubra.

Enfin, nous trouvons que les phosphates ne sont pas non plus en proportion bien élevées, ce qui nous fait croire que le colon devra chercher dans un autre principe, la base de l'amendement de ses plantations. Nous voulons parler des sels ammoniacaux utiles pour la formation des alcaloïdes et que l'on retrouve d'ailleurs en nature dans ces écorces.

Malheureusement à ce point de vue nos analyses perdent une partie de leur valeur vu qu'elles ne s'appliqnent qu'à une seule partie du végétal; nous nous réservons de les compléter.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

BERTHELOT et FLEURIEU. — Dosage de la potasse, de la crême de tartre, de l'acide tartrique dans les vins. Ann. chim. et physique, IVe série, 1865, p. 177.

BERTHOLET. — Analyse des quinquinas. Ann. chim., Ire série, t. XVI, p. 163.

BOUCHARDAT. — Matière médicale, 4e édition, page 374.

BOUCHARDAT et DELONDRE. — Quinologie.

BATKA.— Sur le quinio. Chem. centralb. 1859, p. 913.

BLONDEAU. — Étdue sur les extraits de quinquina, IIIe série, Journ. de Pharm. et de Chim., t. XVI, p. 172. Rapport sur les vins médicinaux, même recueil, t. XLIII, p. 138.

BUIGNET. — Vins médicinaux et teintures par déplacement, même recueil, t. XXXII, p. 161.

BRIQUET.— Histoire thérapeutique des quinquinas. Paris.

BROUGTHON. — Action de la lumière sur les alcaloïdes du quinquina. First report of the government quinologist at the cinchona plantations, 1867, etc.....

DELONDRE. — Essais d'analyse qualitative et quantitative des quinquinas, novemb. 1861.

DELONDRE ot SOUBEYRAN. — De l'acclimatation des cinchonas dans les Iles britanniques. Paris, 1868.

DELONDRE et BOUCHARDAT. — Quinologie.

DESCHAMPS. — Sur les vins médicinaux. Journ. do Pharm. et de Chim., 1851, t. XIX et *sparsim.*

DORVAULT. — Des quinquinas, officine. Union pharmaceutique, 1869 et *sparsim.*

FÉE. — Cryptogames des écorces officinales exotiques. Paris, 1824, in-4°.

FOURCROY. — Analyse des quinquinas. Annales chimie, Ire série, t. XVI, p. 168.

GARROD. — Des préparations du quinquina, officine Dorvault. Journ. de Pharm. et de Chim., IIIe série, t. XXI, p. 300.

GAZETTE DE PINANG.— Variation des alcaloïdes des quinquinas. Avril 1869.

GLENARD et GUILLERMOND.— Quininométrie. Journ. de Pharm. et de Chim., IIIe série, t. XL, XLI, XXXVII.

GUILLERMOND. — Recherches sur le quinquina. Journ. de Pharm. et de Chim., IIIe série, t. XI, p. 437, bull. de Pharm., t. V. p. 241. Gazz. médicale. Paris, 1860.

GUIBOURT. — Histoire des drogues simples. Quinquinas. Journ. de Pharm. et de Chim. et *sparsim.*

GUICHARD. — Histoire chimique des alcaloïdes des quinquinas. Thèse. Ecole de Pharm. Paris, 1867.

GAY. — Sur les vins médicinaux. Journ. de Pharm. et de Chim., t. XIX, XX. 1851.

GUNDERMAN. — Essai du sulfate de quinine. Même journal, t. XVI, p. 17. Dosage des alcalis organiques dans les extraits, id....., t. XXXVII, p. 475 et t. XXXVIII, p. 170.

HAGER. — Essai des quinquinas (nouveau modèle d'). Zeitschrift für analytsche chemie, t. VIII, p. 477. Union pharmaceutique, mai 1870. Bull. de la Soc. de Chim 1870, p. 50.

HENRY. — Dosage des quinquinas. Journ. de Pharm. et de Chim., juin 1834.

HESSE. — Quinquina blanc de Payta et sur la paytine. Journ. de Pharm. et de Chim., IVe série, t. XII, page 388.

HOWARD. — Microscopicales observations, p. 4, 5, etc...

JUSSIEU. — Rapport sur l'histoire naturelle des quinquinas, de Weddell.

KARSTEN. — Medicinische Chinarinden New-Granada's. Berl., 1858.

LABARRAQUE. — Mémoire sur le quinium. Paris, 1856.

LALIEU. — Extrait de quinquina. Union pharmaceutique. 1869.

LAUBERT. — Recherches botan., chim., pharm. sur le quinquina. J. méd. chir. pharm. militaire. II. Paris, 1816, p. 145. Dict, sciences, méd. Paris, 1820. Art. quinquina. Bull. de pharm., 1811.

LECANU. — Cours complet de pharmacie.

LIEBIG. — Essai du sulfate de quinine. Journ. de Pharm. et de Chim.

LEFORT et MAYET. — Observations sur le sp. do quinquina ferr. Journ. de Pharm. et de Chim., 1865, p. 34.

MAITRE. — Procédé de dosage des quinquinas. Officine.

MAILLET. — Quinquina déjà traité. Journ. de Pharm. et de Chim, t. XIV, p. 352.

MARTIN STANISLAS. — Propriété nouvelle du quinquina. Bull. thérap. janvier 1849.

MAYER. — Dosage des alcaloïdes végétaux. Journ. de Pharm. et de Chim., t. XLVI, p. 124.

MÉRAT et DE LENS. — Dictionnaire médic. et thérap., t. V., quinquinas.

MULLER. — Localisation des alcaloïdes. Revue biblog., Soc. de bot. France, 1867, t. XIV, p. 27.

ORILLARD. — Dosage des quinquinas. Thèse. École de pharm. Paris, 1861,

OPPERMAN. — Moyen de séparer la quinine de la cinchonine.

PASTEUR. — Alcaloïdes des quinquinas. Journ. de Pharm. et de Chim., IIIe série, t. XXIV, p. 161.

PAYEN. — Végétations, Variétés et récoltes des quinquinas. Journ. de chim., de Méd., de Phar., Toxic., 1832.

PETTENKOFFER. — Solubilité des alcaloïdes dans le chloroforme. Journ. de Pharm. et de Chim., t. XXXIV, p. 455.

PELLETIER. — Analyse des quinquinas, t. XVI, p. 222.

PELLETIER et CAVENTOU. — Quinquinas. Journ. de Pharm, t. VII, p. 121 et *sparsim*.

Planchon. — Mémoire sur les quinquinas et drogues simples. Paris, 1864.

Procès-verbaux de la Société imp. d'acolimatation. — Quinologie, 1869.

Rabourdin. — Essais des quinquinas. Journ. de Pharm. et de Chim., iiie série, t. xix, p. 2, et t. xxxix, p. 408.

Roger. — De l'éther, comme dissolvant de la quinine. Même journ., t. xli, p. 205.

Rampon. — Notes diverses sur les quinquinas. Ann. de Bouchardat et mém. Planchon, etc. .

Reveil. — Annuaire pharmaceutique, 1863. — Préparat. des quinquinas.

Riegel. — Essai des quinquinas. Journ. de Pharm. et de Chim., t. xxi.

Robert et Laubert. — Histoire des différentes espèces de quinquinas.

Sarzeau. — Du cuivre dans les quinquinas. Journ. de Pharm., t. xvi, p. 509.— Mém. sur le quinquina. Ann. de chim., iie série, t. xlii, p. 273, 303.

Seguin. — Annalyse des quinquinas. Ann. de chim., iie série, t. xvi, p. 221.

Soubeyran. — Cours complot de pharm. revu par Regnault, et Journ. de Pharm. et do Chim., t. xiii, p. 343 et *sparsim.*

Soubeiran L. et Delondre. — Acclimatation des cinchonas dans les Indes britanniques. Paris, 1868.

Sneider.— Essai des quinquinas. Oesterreicht Zeitschrift für pharm., 1868, p. 357. — Bull. de la Soc. de chimie, 1870.

Schacht. — Dosage de la quinine dans le quinquina calysaia. Journ. do Pharm. et de Chim, t. xlvi, p. 41.

Schoobrodt.— Essai des quinquinas. Bull. de la Soc. chim., Paris.

Sommerscheim. — Dosages des quinquinas. Bull. de la Soc. chim., Paris.

Trousseau et Pidoux. — Traité de mat. médic. et thérap., Paris.

Thomas et Taillandier. — Quininimétrio.

Woelher. — Dosago des quinquinas. Pelouze et Fremy. Chim. génér., t. i, p. 597.

Vry (de). — Détermination do la prop. d'alcaloïdes dans les quinquinas, ive série, Journ. de Pharm. et de Chim., t. v, p. 120. — Recherche sur les alcaloïdes des quinquinas, Journ. de Pharm. et de Chim., t. xxxi, p. 183, et pharmaceutical journal, august. 1864.

Weddell.— Histoire naturelle des quinquinas, Paris, 1849, et rapport Jussieu. Comptes rendus, 1849, t. xxviii.

Van Gorkom. — Influence de la chaleur sur les écorces de quinquina. Procès verbaux de la Société d'acclimatation, 1869, etc...

TABLE DES MATIÈRES

Paris. — Typ. Ch. Marechal, 16, passage des Petites-Écuries.